Aus dem Hygienischen Institut der Universität Rostock
(Direktor: Professor Dr. v. Wasielewski)

VEREINHEITLICHUNG DER BLUT-UNTERSUCHUNGS-VERFAHREN BEI BLEIGEFÄHRDETEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT ROSTOCK
vorgelegt von

Dr. phil. KURT HAACK
APPROB. ARZT
aus Lengerich (Westf.)

★

1 ⋆ 9 ⋆ 2 ⋆ 9
Schloß-Druckerei, Chemnitz

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Rostock
Referent: Professor Dr. v. Wasielewski

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Unter allen Vergiftungen hat wohl die Bleivergiftung bei weitem die größte praktische Bedeutung. Das kann auch nicht verwundern, wenn man sich vergegenwärtigt, auf welche mannigfache Art der Mensch einer Einwirkung von Blei bezw. Bleiverbindungen ausgesetzt ist. Blei gehört zu den verbreitetsten Metallen, das wegen seiner Eigenschaften in der Industrie und in den verschiedensten Gewerben einen Eingang gefunden hat, wie er sonst wohl nur noch dem Eisen zuzuschreiben ist. Da es neben diesen für Industrie- und Gewerbezwecke hervorragenden Eigenschaften auch die Eigenschaft hat, auf den Organismus im Sinne eines Giftes zu wirken, ist es erklärlich, daß man gerade unter Berücksichtigung seiner Verbreitung schon frühzeitig dazu gekommen ist, eine Reihe von Krankheiten bezw. Krankheitssymptomen auf eine Einwirkung des Blei zurückzuführen. Andererseits aber wurde auch schon in früheren Zeiten, besonders im 17. und 18. Jahrhundert, das Blei zur Behandlung von Krankheiten verwandt. Insbesondere wurde es zur Blutstillung und wegen seiner Eiweiß zur Gerinnung bringenden Wirkung zur Behandlung von Geschwüren benutzt. Zur Behandlung von Entzündungen war es lange Zeit üblich, in erster Linie Bleiwasser zu empfehlen. Legge und Goadby (Bleivergiftung und Bleiaufnahme, Springer-Berlin, 1921 S. 3) sagen: „Tatsächlich aber gibt es keine Krankheit des menschlichen Körpers, die nicht mit Blei in irgend einer Form behandelt worden wäre".

Ebenso wie es kaum eine Krankheit gibt, die nicht mit Blei in irgend einer Form behandelt worden wäre, so gibt es auch keine Krankheit, die nicht auf Blei zurückgeführt worden wäre. Zu dieser Ueberzeugung wird jedermann kommen, der sich der Mühe unterzieht, die Zusammenstellung der Bleiliteratur von Else Blänsdorf durchzusehen. Berücksichtigt man dabei aber, daß die meisten auf Bleieinwirkung zurückgeführten Krankheiten bei Personen vorkommen, die in Gewerbebetrieben beschäftigt werden, in denen eine Bleieinwirkung möglich ist, und weiter, daß gerade diese Personen oft auch neben dieser einen Schädigung noch anderen Schädigungen, wie sie in der mangelhaften Hygiene der Gewerbebetriebe besonders in früheren Zeiten gegeben waren, ausgesetzt sind, so wird es schwierig zu entscheiden, ob die gerade in Frage stehende

Krankheit auch wirklich auf Bleieinwirkung zurückzuführen ist oder auf die anderen, sei es im Gewerbebetriebe, oder aber auch in den allgemeinen sozialen Verhältnissen liegenden Faktoren.

Derselbe Einwand dürfte stichhaltig sein bei einer Würdigung der Statistiken, die dazu dienen sollten, für eine große Reihe von Krankheiten den Nachweis zu erbringen, daß sie auf Bleieinwirkung beruhen. Die Tatsache, daß Personen in gewissen Betrieben häufiger erkranken und in gewissen Altersklassen höhere Sterblichkeitsziffern haben als der Durchschnitt aller Personen dieser Altersklasse, beweist allein nicht, daß die Sterblichkeit bezw. Erkrankungshäufigkeit, wenn es sich um Personen in Betrieben mit Bleigefährdung handelt, auf Bleieinwirkung zurückzuführen ist. Auch hier spielen, wie schon gesagt, sicherlich noch Faktoren eine Rolle, die in der Art der Beschäftigung und in der sozialen Lage zu suchen sind. Diese Ansicht wird erhärtet, wenn man Erhebungen über Erkrankungen in Betrieben mit Bleigefährdung vergleicht mit solchen Betrieben, in denen eine Bleieinwirkung nicht in Frage kommen kann. Bei einem solchen Vergleich findet man nämlich, daß auch in Betrieben ohne Bleigefährdung eine große Zahl von Erkrankungen und Todesfällen vorkommt, die über dem Durchschnitt aller Männer liegt, wenn nur die übrigen Bedingungen (Hygiene des Gewerbebetriebes und soziale Lage) in Betracht gezogen werden. Es fehlt in dieser Richtung noch an genauen und brauchbaren Statistiken. Ehe aber in umfassender Weise Erkrankungen in hygienischer und in übriger sozialer Beziehung vergleichbarer Betriebe statistisch erfaßt sind, ist es verfrüht, aus der Durchsicht der bezüglich der Bleibetriebe reichlich vorliegenden Angaben Schlüsse darauf ziehen zu wollen, daß bei allen den hier über dem Durchschnitt gehäuft auftretenden Krankheiten auch tatsächlich eine Bleieinwirkung verantwortlich zu machen ist.

Weiterhin gibt es eine große Zahl von Aufstellungen, die sich damit befassen, die Größe der Bleigefährdung in verschiedenen Berufen festzustellen. Dagegen ist an sich nichts zu sagen. Wenn aber die hier gefundenen Zahlen dazu verwandt werden, den in den verschiedenen Berufen zur Verwendung kommenden Bleiverbindungen verschiedene Giftigkeit zuzuschreiben, so muß doch davor gewarnt werden, selbst wenn einige dieser Zahlen mit den Löslichkeitsverhältnissen der Bleiverbindungen in Wasser parallel gehen. Die Verhältnisse im Körper sind doch gänzlich andere als im Reagenzglase. Außerdem sollte die Erfahrung, daß das fast nahezu wasserunlösliche metallische Blei schwere Erkrankungen hervorrufen kann, vor derartigen Verallgemeinerungen schützen. Wenn man beispielsweise im Malerberufe relativ mehr Erkrankungen durch Blei findet als im Schriftsetzerberufe, so ist hier darauf hinzuweisen, daß sicherlich auch äußere Faktoren eine Rolle spie-

len: Die Schriftsetzer sind durchweg sozial besser gestellt als die Maler (Gesellen, Lehrlinge), die Schriftsetzer haben in ihren Betrieben, auch in kleinen Druckereien, in der Regel einen Frühstücksraum, der mit vorzüglichen Wascheinrichtungen versehen ist, während die Maler oft gezwungen sind, in fremden Häusern an der Arbeitsstätte ohne Händereinigung ihr Essen zu verzehren, was besonders dann zu reichlicher Bleiaufnahme führen kann, wenn im Arbeitsraum unmittelbar vor der Mahlzeit ein Bleiweißanstrich, wie üblich, mit Glaspapier abgeschliffen ist. Es läßt sich da leicht beobachten, daß dieser außerordentlich feine Staub sich allenthalben absetzt, also auch das Eßgeschirr, Trinkgeschirr und während des Verzehrens die Butterbrote bedeckt. Aehnliches trifft für die Installateure zu. Soziale und allgemeine gewerbehygienische Verhältnisse wirken auch sicher bei der Höhe der Bleigefährdung im Tonwarengewerbe mit.

Ist so vor der oberflächlichen Auswertung der bisherigen Erhebungen zu warnen, so zeigt andererseits die Statistik der Berufskrankheiten, daß ein ungeheuer großer Prozentsatz der Gewerbekrankheiten durch Blei hervorgerufen wird,*) sodaß jeder, der mit Gewerbekrankheiten zu tun hat, der Bleivergiftung ganz besonders sein Augenmerk zuwenden muß. Umfangreich, ja unübersehbar ist daher auch die Literatur, die sich mit den Fragen der Bleiaufnahme, den klinischen Symptomen und den chemischen und laboratoriumstechnischen Hilfsmitteln der Diagnose der Bleivergiftung beschäftigt. Endgültige Einigkeit herrscht wohl noch auf keinem Gebiete. Das läßt von vornherein darauf schließen, daß im Gegensatz zu anderen leichter erkennbaren Vergiftungen die Bleivergiftung kein so einheitliches Bild gibt. Und doch muß gerade, seit die Erkrankungen durch Blei unter die Unfallversicherung fallen (12. Mai 1925), im Interesse aller beteiligten Kreise gefordert werden, daß dem Praktiker für die Entscheidung unzweideutige Hilfsmittel in die Hand gegeben werden.

An Versuchen dazu hat es auch nicht gefehlt. Als diagnostische Zeichen für eine Bleierkrankung bezw. die Mitwirkung von Blei bei einer Erkrankung gelten ganz allgemein die sogenannten vier Kardinalsymptome: Bleikolorit, Bleisaum, Hämatoporphyrie und Basophilie. Diese werden auch als objektive Erkennungszeichen der Bleivergiftung in den ärztlichen Merkblättern über berufliche Vergiftungen und Schädigungen durch chemische Stoffe (Verlag J. Springer-Berlin) aufgeführt. Aber alle diese objektiven Erkennungszeichen sind im Grunde

*) A. Seitz in M. m. W. Nr. 36, 1928. S. 1544: „So hatte beispielsweise das Gewerbehygienische Untersuchungsamt am Hygienischen Institut der Universität Leipzig im Jahre 1926 bei 349 Untersuchungen 328, im Jahre 1927 bei 626 Untersuchungen 600 Untersuchungen auf Bleierkrankungen, also 93,6 bezw. 95,8 Prozent der Untersuchungen fielen auf Bleischäden und Bleiverdachtsfälle".

genommen durchaus nicht so objektiv, wie man es verlangen müßte, und auch kommen sie nicht in jedem Falle von unzweifelhafter Bleivergiftung gemeinsam zur Beobachtung. Das Auftreten des einen oder des anderen Zeichens allein stellt aber wiederum nicht die Diagnose Bleivergiftung sicher.

Das Bleikolorit hat seinen Grund in erster Linie in einer Anämie, die deswegen, weil man sowohl eine Herabsetzung des Hämoglobingehalts und eine solche der Zahl der roten Blutkörperchen und eine Erniedrigung des Färbeindex findet, als sekundäre Anämie zu werten ist. Bleikolorit und anämisches Aussehen haben also vieles gemeinsam.*) In den üblichen medizinischen Lehrbüchern wird darauf hingewiesen, daß das Aussehen bei Bleikrankheit außerordentlich typisch sei. Immerhin ist es sicherlich nicht so typisch, daß jeder Praktiker eine gewöhnliche sekundäre Anämie von einer Bleianämie unterscheiden kann, was vielleicht dem Geübten möglich ist. Also ist hier die Beurteilung doch wohl weitgehend in das subjektive Ermessen gestellt.

Nicht anders verhält es sich mit dem zweiten objektiven Zeichen, dem Bleisaum. Einmal kann der Bleisaum bei sicher Bleikranken fehlen, besonders wenn der Patient gute Mundpflege treibt, sodann kann Bleisaum, besonders bei schlechter Mundpflege, auftreten, sogar in ausgesprochenem Maße vorhanden sein, ohne daß eine *Erkrankung* an Blei vorliegt, und schließlich kann ein Wismutsaum, wie er bei einer kombinierten Luesbehandlung auftreten kann, einen Bleisaum vortäuschen. Es muß betont werden, daß das Auftreten des Bleisaumes durchaus nicht von vornherein als Zeichen einer Bleivergiftung gewertet werden darf. Es vermag dagegen, wenn es sicher ist, daß die blaugraue Verfärbung am Zahnfleischrande bezw. den Zahnfleischpapillen auf einer Ablagerung von Bleisulfid beruht, als ein Zeichen der Bleiaufnahme bezw. der Bleianhäufung im Körper zu dienen, und es erscheint selbstverständlich, daß Träger eines Bleisaumes als bleigefährdet zu betrachten sind und einer umfassenden Untersuchung zugeführt werden müssen. Das im Körper abgelagerte Blei, auch in Form des Bleisulfids, ist sicherlich inaktiv, während krankmachend nur das im Körper kreisende Blei wirken kann. Die Stärke eines Bleisaumes kann aber unmöglich als ein Zeichen für die Menge des im Blute kreisenden Bleies dienen, da für die Möglichkeit der Bildung eines Bleisaumes außer der Anwesenheit von Blei im Körper auch Stoffe, die die im Blute gelösten Bleisalze zu Bleisulfid niederschlagen, also beispielsweise Schwefelwasserstoff, vorhanden sein müssen. Daraus erklärt sich die Bedeutung der Mundpflege; und andererseits ist das Auftreten von foetor ex ore bei Bleikranken kein Zeichen der

*) Für das Zustandekommen des Bleikolorits spielen daneben auch allgemeine Durchblutungsverhältnisse der Haut eine Rolle, sowie ein bestimmter Zustand des sympathischen Nervensystems.

Bleierkrankung, sondern ein Zeichen der schlechten Mundpflege. Immerhin ist das Vorhandensein eines Bleisaumes nicht ganz gleichgültig, da das als Bleisulfid abgelagerte Blei, das ja in größeren Mengen als im Zahnfleische auch in der Darmwand und vor allem den Knochen abgelagert sein kann, durch irgend welche anderen Einwirkungen aktiviert werden, in größeren Mengen in den Blutstrom gelangen und so zu Erkrankungen führen kann. Eine solche Aktivierung soll beispielsweise aus therapeutischen Gründen durch Jodkali hervorgerufen werden können.*) Eine Mobilisierung kann aber, so darf man annehmen, durch mancherlei, im einzelnen nicht näher bekannte Einflüsse bewirkt werden (vielleicht Alkohol, andere Erkrankungen u. dgl.). Steht nun beispielsweise ein Patient mit Bleisaum unter dauernder Möglichkeit der Bleiaufnahme, kann man also annehmen, daß fortwährend geringe Mengen Blei im Körper kreisen, die für sich vielleicht nicht ausreichen, irgendwelche Krankheitssymptome zu verursachen, kommt aber dazu eine Menge des im Körper befindlichen, aus den Depots mobilisierten Bleis, so kann es zu ganz akuten schweren Störungen kommen. Es erscheint daher berechtigt, wie es praktisch ja auch gehandhabt wird, mit Bleisaum behaftete Arbeiter als bleiverdächtig anzusehen und einer besonders sorgfältigen Ueberwachung zu unterziehen, ja aus dem Betriebe mit Bleigefährdung zu entfernen. Nach den Erörterungen darf sogar wohl gefordert werden, daß mit Bleisaum Behaftete unter allen Umständen der Bleigefährdung entzogen und einer Therapie unterzogen werden, die die Mobilisierung und Ausscheidung des abgelagerten Bleis zur Aufgabe hätte. Als Symptom einer manifesten Erkrankung durch Blei darf aber das Vorhandensein eines Bleisaumes nicht gewertet werden. Es scheidet als sicheres objektives Zeichen für die Diagnose der Bleierkrankung aus.

Die Hämatoporphyrie wird als weiteres objektives Zeichen einer manifesten Bleikrankheit angegeben. Die Ausscheidung dieses Hämatinderivates in vermehrten Mengen bedeutet aber

---

*) Winkler (Jodkaliprovokation der Bleitüpfel, in Med. Kl. 1929, Nr. 8, Seite 302/4) glaubt, daß durch eine, durch Jodkaligaben erreichte Mobilisierung abgelagerten Bleies, die Diagnose einer Bleivergiftung aus dem Auftreten basophil getüpfelter Erythrozyten im Blute gestellt werden kann, die vielleicht vorher bereits aus dem Blute verschwunden waren, weil kein Blei mehr im Blutstrom kreiste. Er sah bei einem Patienten, bei dem verschiedene Untersucher keine Anzeichen für eine Bleiintoxikation gefunden hatten, nach Behandlung mit Jodikali, noch 9 Wochen nach der letzten Jodkaligabe, massenhaftes Auftreten von basophil getüpfelten Erythrozyten, die die Zahl von 3250 auf 1 Million Rote erreichten, „eine phantastisch hohe Zahl, wie man sie nur ganz selten bei schwersten akuten Bleivergiftungen findet". Diese phantastisch hohe Zahl von getüpfelten Erythrozyten fand Winkler bei einem Patienten, der schon seit Monaten keiner Möglichkeit zur Bleiaufnahme mehr ausgesetzt war. Er glaubt, daß diese getüpfelten Erythrozyten durch das neuerdings im Blute kreisende Blei hervorgerufen seien und empfiehlt daher in zweifelhaften Fällen für die Begutachtung zunächst eine Jodkaliprovokation der Blei-

nur, daß im Körper hämolytische Vorgänge Platz gegriffen haben. Ob diese hämolytischen Vorgänge auf die Einwirkung von Blei zurückzuführen sind, darüber sagt aber der Nachweis des Hämatoporphyrins im Urine nichts. Wenn jedoch durch genaue Untersuchung ausgeschlossen werden kann, daß im Sinne der Hämolyse wirkende Vorgänge vorhanden sind und noch andere Zeichen für Bleischädigung aufweisbar sind, vermag der Hämatoporphyrinnachweis die Diagnose Bleivergiftung zu stützen. Andererseits sagt das Fehlen von Hämatoporphyrin im Urin nichts gegen das Vorhandensein einer Bleivergiftung.

Eine ganz besondere Bedeutung für die Diagnose der Bleivergiftung hat dagegen der Nachweis von Färbbarkeitsänderungen im roten Blutbilde gewonnen, das Auftreten von sich mit basischen Farbstoffen färbenden roten Blutzellen bezw. sich mit basischen Farbstoffen färbenden Einschlüssen in den roten Blutkörperchen.

Es sei nun im folgenden zunächst kurz die Auffassung der verschiedenen Forscher über die Herkunft und Entstehung dieser basophil sich färbenden Substanzen dargelegt. Ob es sich dabei um degenerative Produkte handelt oder um Regenerationsprozesse, ist zwar noch nicht endgültig geklärt, doch nimmt wohl die Mehrzahl der Forscher an, daß das Auftreten mit basophil sich färbender Substanz behafteter roter Blutkörperchen ein Zeichen für zentrale Regenerationsprozesse ist. Naegeli (in Pathologische Anatomie, herausgeg. v. Aschoff, Fischer-Jena, 6. Aufl., 2. Bd. S. 159 ff.) sagt: „Polychromasie ist ein Zeichen junger Zellen". Diese Ansicht hält er bewiesen u. a. durch die Häufigkeit dieser Zellen in der Embryonalzeit und das Fehlen bei aregenerativen Anämien. „Degenerative Polychromasie ist mit Sicherheit nur bekannt bei der Nekrobiose roter Blutkörperchen außerhalb der Blutbahn". Nach ihm ist das Auftreten von polychromatischen und basophil getüpfelten Erythrozyten aufzufassen als Zeichen einer überhasteten, unvollständigen Arbeit des Knochenmarks, da diese Zellen „normalerweise das Knochenmark noch nicht verlassen". „Die basophil granulierten roten Blutkörperchen sind patologische und gleichzeitig junge Zellen. Bei schwerer

---

tüpfel zu versuchen. Nach der Angabe von Naegeli (Blutkrankheiten und Blutdiagnostik) kommt es aber auch nach Anwendung von Jodkali beim Menschen ohne vorherige Bleiaufnahme zum Auftreten von basophil punktierten Erythrozyten in außerordentlich großen Zahlen. Danach ist der Vorschlag von Winkler wohl strengstens abzulehnen, da er zu ganz unrichtigen Ergebnissen führen würde. Bei einem zur Begutachtung überwiesenen Falle, einen Lackierer betreffend, fanden wir im Hygienischen Institut ziemlich erhebliche Mengen (400 auf Mill.) getüpfelte Erythrozyten nach Behandlung mit Jodkali, nachdem vor der Behandlung, aber kurz nach Aussetzen der Arbeit, in der Klinik überhaupt keine getüpfelten Erythrozyten gefunden waren. Es sind Tierversuche in Angriff genommen, die die Frage des Auftretens getüpfelter Erythrozyten nach Jodkaliinjektionen klären sollen.

Knochenmarksinsuffizienz werden keine basophil gekörnten roten Blutkörperchen gefunden". K. B. Lehmann (Archiv f. Hyg. Bd. 94, 1924 S. 38) hält mit der Mehrzahl der Forscher die zentrale regenerative Entstehung der polychromatischen und basophil getüpfelten Erythrozyten für erwiesen. Ueber das Schicksal dieser Zellen sagt Lehmann: „Es scheint uns aber nicht sicher, ob sie zu normalen E. werden können oder ob sie zu frühem Untergang bestimmt sind". Von Lehmann zur Klärung dieser Frage angeregte Versuche haben bisher ergeben, daß sie kurze Lebensdauer haben und im peripheren Kreislauf, beispielsweise bei Tieren, wenige Minuten nach dem Abklemmen eines Ohres aus diesem verschwinden.

Ueber die Frage der Entstehung der basophil getüpfelten Erythrozyten herrscht unter den Forschern keine einheitliche Auffassung. Grawitz, der als einer der ersten auf die Bedeutung der basophil getüpfelten Erythrozyten für die Diagnose der Bleivergiftung hingewiesen hat, sieht sie als Degenerationsprodukte des Protoplasmas der roten Blutkörperchen an (Grawitz, Klin. Pathologie des Blutes, Leipzig 1906 S. 120), während Askanazy (Ztschr. f. klin. Med. 1895 Bd. 27) und Naegeli (Ueber die Entstehung der basophil gekörnten roten Blutkörperchen, M. m. W. 1904 Nr. 5) der Meinung sind, daß sie vom Kern abstammen, da sie jugendliche Formen darstellen. Dieser Meinung schließt sich auch P. Schmidt an (Zur Frage der Entstehung der basophilen Körner in den roten Blutkörperchen, D. m. W. 1902 Nr. 44; Experimentelle Beiträge zur Pathologie des Blutes, Jena, 1902; Ein Beitrag zur Frage der Blutregeneration, M. m. W., 1903, Nr. 13; Arch. f. Hyg. Bd. 63, 1907). Zur Stütze seiner Ansicht führt Schmidt (Arch. f. Hyg. Bd. 63, 1907 S. 8—9) an: „Die lediglich an den Ausstrichen eines Tages (bei einem Kaninchen) gewonnenen Bilder demonstrieren in überzeugender Weise die Ablösung der Körner vom Kern, indem festgestellt werden konnte, daß dicht um die Kerne der roten Blutkörperchen größere und kleinere Splitter lagerten, während die Kerne selbst ihre scharfen Konturen verloren hatten und Aussparungen in der Größe erkennen ließen, wie sie den anhaftenden basophilen Körnern entsprachen". „Ich kann mich nicht dazu verstehen, es als einen bloßen Zufall anzusehen, daß bei dem Versuchstier Nr. 9 die sämtlichen zahlreichen kernhaltigen roten Blutkörperchen gerade alle gekörnt waren. Man hätte doch erwarten müssen, daß, wenn der Prozeß der Körnerbildung unabhängig von den Kernen wäre, gekörnte kernhaltige und nichtgekörnte kernhaltige etwa im gleichen Verhältnis gestanden hätten wie gekörnte und nicht gekörnte kernlose rote Blutkörperchen. Noch viel weniger vermag ich es als Zufall hinzunehmen, daß so viele von den Kernen die Körner wie Auswüchse, Warzen aufsitzen hatten". Die Polychromasie, die er bei Dunkelfeldbetrachtung als aus feinsten Körnchen bestehend erkannt hatte, spricht

Schmidt als weiteren Prozeß der Auflösung der Kerne der roten Blutkörperchen an. Auch die Polychromasie der kernhaltigen roten Blutkörperchen ließ sich bei Dunkelfeldbetrachtung als feinste Körnelung analysieren. „Stellenweise konnte auch hier die Oberfläche der Kerne als dicht besetzt von in der Ablösung begriffenen Körnchen erkannt werden. Es dürfte also nach diesem Befund kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß die Metachromasie in diesen Präparaten ein weiteres Auflösungsstadium der basophilen Körner darstellen kann: natürlich kann auch Kernsubstanz ohne das Zwischenstadium der Körnelung direkt karyolytisch ins Hämoglobin übertreten: jedenfalls aber ist sie, wie die Bilder bei Dunkelfeldbeleuchtung erweisen, nicht in völlig gelöstem, sondern im Zustande feinster Tröpfchen im Hämoglobin enthalten". Den Umstand, daß es im roten Knochenmark nur zur Beobachtung von polychromatischen kernhaltigen Erythrozyten und nicht zu einer solchen von getüpfelten kernhaltigen Erythrozyten kommt, führt Schmidt darauf zurück, daß es im roten Knochenmark infolge anderer chemischer Reaktion nur zu dieser unvollständigen Karyolyse und viel seltener zu einer Karyorhexis kommt, die erst im alkalischen Blutstrom eintreten soll, wo sie vielleicht noch durch die Bewegung des Blutstromes gefördert wird. Diese mögliche Beschleunigung der Kernzertrümmerung im Blutstrome soll der Grund dafür sein, daß es so selten gelingt, kernhaltige basophil getüpfelte rote Blutkörperchen im Ausstrichpräparat zu finden, „daß man es als einen glücklichen Zufall betrachten muß, wenn man einmal die Uebergangsform vom Kern zu den Körnern im Momente des Ausstreichens in die Präparate bekommt". Dem Verfasser ist dieser „glückliche Zufall" häufiger widerfahren. Doch konnte dabei nicht bestätigt werden, daß die über das Protoplasma des Blutkörperchens verteilten Körnchen in Aussparungen des Kernes hineinpaßten. Auch war in der Regel die Kernoberfläche glatt. Wenn auch an einzelnen Kernen warzenartiges Aufsitzen von Körnchen beobachtet werden konnte, so ist es doch möglich, daß es sich hier tatsächlich um zufällige Anlagerung von Körnchen an den Kern gehandelt hat. Außerdem kann die Beobachtung von Schmidt, daß in einem Ausstrich nur getüpfelte kernhaltige rote Blutkörperchen vorkommen, nicht bestätigt werden, vielmehr kamen in unseren Ausstrichen nebeneinander getüpfelte, polychromatische und gewöhnliche Normoblasten vor. Bei einer Reihe getüpfelter Normoblasten konnte Kernpyknose festgestellt werden, aber eine große Zahl zeigte vollkommen normal färbbare Kerne. Weiter soll vom Verfasser selbst zu den Beobachtungen von Schmidt nicht Stellung genommen werden.

Dagegen hat Pappenheim (Atlas der menschlichen Blutzellen, Jena 1905—1912; Grundriß der hämatologischen Diagnostik, Leipzig 1918) durch Färbereaktionen zu beweisen ge-

sucht, daß die Granula nicht vom Kern stammen, da sie die Chromatinfärbung nicht zeigen. Werden nämlich Blutausstriche mit Methylgrün-Pyronin gefärbt, so sehen alle Kerne und Kernteile violett bis blau aus, während die Granula rot sind. Nach ihm stammen die Granula aus dem Protoplasma, insbesondere sollen sie aus Spongioplasma bestehen. Er hat auch diese Ansicht durch eine Färbung zu beweisen gesucht. Färbt man mit einem Gemisch aus Methylenblau, Methylgrün und Fuchsin, so färben sich Spongioplasma und Granula blau, die Kerne der weißen, wie auch der roten Blutkörperchen dagegen grün. Die Granula sollen demnach, nach Anschauung Pappenheims, dadurch zustande kommen, daß sich das präformierte Spongioplasma zusammenzieht. Dieser Meinung ist auch Schilling (Das Blutbild und seine klinische Verwertung 5. und 6. Aufl. 1926). Diese Auffassung von der Entstehung der basophilen Granula aus dem Spongioplasma gewinnt dadurch noch mehr Wahrscheinlichkeit, als sich an den basophil getüpfelten Erythrozyten oft beobachten läßt, daß die Granula besonders stark am Rande der Erythrozyten angehäuft sind. Das Spongioplasma ist aber am dichtesten an der Zellperipherie angeordnet. G. Seiffert (Blutuntersuchung bei Verdacht auf Bleierkrankungen, M. m. W. 1921 Nr. 49; Zur Methodik der Blutuntersuchung bei Bleivergiftungen, M. m. W. 1922 Nr. 46), der zur Darstellung der basophilen Substanz die Methylenblaufärbung des unfixierten Ausstriches (Vitalfärbung), empfahl, sah bei seinen Präparaten von Bleiblut häufiges Auftreten von Erythrozyten mit Netzfiguren, die häufig am Rande verdickt waren. Engel (Zur Methodik der mikroskopischen Blutuntersuchung bei Bleiarbeitern, M. m. W. 1922 Nr. 17) fand in unfixiert mit alkalischem Methylenblau gefärbten Präparaten von Bleikranken neben Erythrozyten, die scharf konturierte, typische Granula aufwiesen, die wiederum gleichmäßig verteilt oder am Rande angehäuft sein konnten, eine Reihe von anderen Erythrozyten, die größere, weniger intensiv gefärbte Körnchen, unregelmäßig verteilt, und Netzkonstrukturen aufwiesen. Diese Beobachtungen im Verein mit den Ergebnissen besonderer Färbungen, zu denen K. B. Lehmann (Arch. f. Hyg. Bd. 94 1924 S. 38—39) noch eine weitere angibt, die schöne Resultate ergeben soll, widersprechen sehr nachdrücklich der Annahme der Herkunft der basophilen Körner der Erythrozyten aus der Kernsubstanz und machen die Entstehung aus dem Protoplasma wahrscheinlich. Entschieden ist der Streit aber wohl noch nicht.

Die Herkunft der Polychromasie aus den basophilen Körnern wird dagegen wohl heute allgemein anerkannt. P. Schmidts Auffassung und Nachweis ist oben schon dargelegt. Nach V. Schilling (Das Blutbild und seine klinische Verwertung 5. u. 6. Aufl. 1926) sind Polychromasie und Basophilie nur verschiedene Erscheinungsformen ein und derselben basophilen

Grundsubstanz. Die Untersuchungen von Brückner (Arch. f. Hyg. Bd. 99 1928 S. 236 ff.) führten zu der Feststellung, daß „der basophilen Punktierung als Strukturelement keine Sonderstellung gegenüber der Polychromasie eingeräumt werden" kann. Die Vertreter der Auffassung der Abstammung der basophilen Substanz von den Kernen nehmen für die Entstehung der Polychromasie einen Auflösungsprozeß an. Die Vertreter der Herkunft aus dem Protoplasma dagegen nehmen an, daß gewissermaßen die Polychromasie ein früherer Zustand ist, der durch tropfige Entmischung in basophile Punktierung übergeht. V. Schilling (Fol. Hämat. Bd. 11 1910) hat nachgewiesen, daß in einem Blutpräparat durch Zusatz von Normalkalilauge 1 auf 10 Teile 0,1 proz. Kochsalzlösung getüpfelte Erythrozyten aus polychromatischen entstehen können. Vergl. hierzu auch die Untersuchungen Brückners (Arch. f. Hyg. Bd. 99 1928 S. 236 ff), nach denen unter gewissen Behandlungsbedingungen des Blutausstriches nur polychromatische, unter anderen sowohl polychromatische, als auch getüpfelte Erythrozyten auftreten. Danach gewinnt die Auffassung wieder mehr Wahrscheinlichkeit, daß die getüpfelten aus den polychromatischen entstehen, wozu auch die Beobachtung paßt, daß bei Bleitieren im Anfang des Versuches fast nur polychromatische und erst in fortgeschrittenen Stadien der Vergiftung auch getüpfelte Erythrozyten auftreten, wobei aber meist auch die polychromatischen in der Mehrzahl vorhanden sind. K. B. Lehmann (Arch. f. Hyg. Bd. 94. 1924 S. 39) steht allerdings, obwohl er offenbar der Spongioplasmatheorie zuneigt, auf dem Standpunkt, daß gerade diese Beobachtung beweise, daß die polychromatischen reifere Erythrozyten sind, die aus den basophil getüpfelten durch Auflösung entstanden sind. „Nach unserer gegenwärtigen Auffassung sind die annähernd reifen Roten schon granulafrei, aber noch polychromatisch". Brückner und Spatz (Arch. f. Hyg. Bd. 97 1926) sagen dagegen: „Wir haben uns bei unseren Arbeiten der Auffassung Schillings angeschlossen, weil seine Theorie die einleuchtendste und wenigstens vom biologischen Standpunkt aus die klarste ist".

Nach dieser Gegenüberstellung der verschiedenen Auffassungen ergibt sich also, daß über die Entstehung der basophilen Substanz der Erythrozyten durchaus keine Einigkeit herrscht, und daß es auch wohl noch nicht möglich ist, der einen oder der anderen Auffassung ohne Vorbehalt beizutreten.

Für die weitere Diskussion der Bedeutung der polychromatischen und der basophil getüpfelten Erythrozyten für die Diagnose der Bleivergiftung ist aber die Entscheidung dieser mehr theoretischen Frage auch ohne Belang, da es sich hier bei Besprechung des 4. Kardinalsymptoms darum handelt festzustellen, ob aus dem Auftreten dieser Zellen die Diagnose Bleivergiftung mit Sicherheit zu stellen ist.

Grawitz (D. M. W., 1899, Nr. 36; Berl. Klin. Wochenschr. 1900, Nr. 9; 1901 Nr. 24 und 46; 1905 Nr. 19) fand bei allen Bleivergiftungen in auffallender Regelmäßigkeit und in großer Zahl punktierte Erythrozyten. Daraus, daß solche Erythrozyten in großer Zahl bei jedem Bleikranken vorkamen, schließt er, daß sie eine sehr wichtige diagnostische Bedeutung haben. Hamel (Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 67) spricht von einem „typischen, geradezu klassischen Beispiel für das Auftreten der basophil gekörnten Erythrozyten, in welchen wir das erste diagnostische Zeichen der begonnenen Bleiintoxikation des Menschen besitzen, indem wir die Körnelung der roten Blutkörperchen als den Ausdruck der bereits eingetretenen Schädigung des Blutes zu betrachten haben". Der Nachweis gelingt nach seiner Meinung bereits zu einer Zeit, wo subjektiv noch keinerlei Störungen des Wohlbefindens zu bestehen brauchen. P. Schmidt (Arch. f. Hyg., Bd. 63) sagt, daß die Blutuntersuchung ein segenreiches Hilfsmittel sei, da dadurch eine Bleivergiftung in einem Stadium erkannt werden könne, in dem überhaupt noch keine anderen Krankheitserscheinungen vorzuliegen brauchen. Schönfeld (Zentralbl. f. Gewerbehyg., 1921, S. 3 und Heft 11) glaubt, daß die Blutuntersuchung auf getüpfelte Erythrozyten im Frühstadium der Bleivergiftung nie im Stiche lasse, und daß es ein Triumph der Blutuntersuchung sei, den Nachweis geringster Bleieinwirkung zu einer Zeit zu erbringen, zu der andere Symptome noch nicht erkennbar sind. Leo Münz (Diss. Königsberg) kommt zu der gleichen Auffassung und sieht das Auftreten der basophil getüpfelten Erythrozyten als das feinste Kriterium für die beginnende Bleiintoxikation an.

Aber auch das Vorhandensein solcher Elemente im Blute allein für sich betrachtet vermag nicht schlechthin die Diagnose Bleivergiftung zu geben. Das Auftreten von basophil getüpfelten und polychromatischen Erythrozyten ist auch bei anderen Krankheiten zu beobachten, die mit einer Zerstörung der roten Blutkörperchen einhergehen. Hier ist zu nennen: Perniciöse Anämie, Chlorose, Anämia pseudoleucämica infantum, sekundäre (posthämorrhagische) Anämie, chronische myelonische Leukämie, akute und chronische lymphatische Leukämie, Sepsis, Darmfäulnis, Kachexie im Gefolge von bösartigen Tumoren, Malaria, Syphilis, Tuberkulose, verschiedene Infektionskrankheiten und Vergiftungen mit Blutgiften*); auch bei anderen sekundären Anämien können sie auftreten. So gelingt es z. B. im Tierversuch durch Blutentziehung ziemlich erhebliche Zahlen von basophil getüpfelten und polychromatischen Erythrozyten hervorzurufen. Zwei Meerschweinchen im Gewichte von 520 und 536 g wurde durch Herzpunktion

*) Vergl. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik; Springer, Berlin 1923 und V. Schilling, Das Blutbild und seine klinische Verwertung, Fischer, Jena, 1926.

je ca. 10 ccm Blut entzogen. Beide Tiere zeigten vor der Entnahme im Blute keine basophil getüpfelten oder polychromatischen Erythrozyten. Zwei Tage nach der Entblutung traten bei dem einen Tiere 5000 getüpfelte und 2000 polychromatische auf 1 Million Rote, bei dem anderen Tiere 2000 basophil getüpfelte und 4000 polychromatische auf 1 Million Rote auf. (Färbung mit Toluidinblau, Dunkelfeld*). Acht Tage nach der Blutentnahme waren nur noch vereinzelt polychromatische und basophil getüpfelte Erythrozyten nachweisbar. Nun lassen sich zwar die Ergebnisse an Meerschweinchen nicht so ohne weiteres auf den Menschen übertragen, zumal Meerschweinchen offenbar auf mannigfaltige Einwirkungen mit basophil getüpfelten und polychromatischen Erythrozyten reagieren. H. Lehmann (Arch. f. Hyg., Bd. 96, S. 321) zeigte, daß bei Meerschweinchen durch Alkohol in geringsten Gaben, durch Einwirkung von Kalk-, Zement- und Kohlenstaub und durch Wärmestau (Einwirkung von feuchter Wärme) (Arch. f. Hyg., Bd. 99, S. 181) basophil getüpfelte Erythrozyten in großer Zahl hervorgerufen werden können. Konrich (Arbeiten a. d. Reichsgesundheitsamt, Bd. 57, S. 122) bestätigte die Ergebnisse Lehmanns für die Einatmung von Staub. Breitburg und Speranskij usw. (Gigiena truda, 1926, Nr. 12, zitiert n. Zentralbl. f. Gewerbehyg., 15, S. 251) beobachteten das Auftreten von basophil getüpfelten Erythrozyten bei Meerschweinchen und Kaninchen nach therapeutischen Gaben von Arsen, was sie als Folge einer Knochenmarkreizung auffassen. Neuerdings hat nun auch Lehmann bei der Untersuchung von Arbeitern in Zementfabriken bei einer größeren Zahl von Arbeitern im Blute ziemlich erhebliche Zahlen von basophil getüpfelten und polychromatischen Zellen festgestellt, ohne daß jedoch diese Arbeiter Krankheitssymptome zeigten. Damit ist nachgewiesen, daß auch bei Menschen noch auf andere als die oben schon beschriebene Weise (im Gefolge länger anhaltender Anämien) basophil getüpfelte und polychromatische Erythrozyten vorkommen.

Doch auch die Bedeutung für die Bleivergiftung selbst ist noch umstritten. Während ein Teil der Forscher in dem Auftreten der basophil getüpfelten Erythrozyten im Blute ein frühdiagnostisches Zeichen sieht, macht Naegeli (Blutkrankheiten und Blutdiagnostik) darauf aufmerksam, daß selten bei Bleikranken massenhaft basophil getüpfelte Erythrozyten vorkommen, daß sie vielmehr nur auftreten, wenn starke oder doch erhebliche Anämie besteht. Auch beobachtete er ein Fehlen basophil getüpfelter Erythrozyten in einem Falle, bei dem die Urinanalyse mit Sicherheit Blei ergab, in dem also Blei im Körper kreiste. Engelsmann (Klin. Wochenschr., 2 Jhrg., Nr. 41) sagt, daß nach seinen Erfahrungen bei den Untersuchungen in Abwrackbetrieben die Folgerungen Schönfelds nicht

*) Vergl. K. B. Lehmann, Arch. f. Hyg. Bd. 94, 1924.

richtig sind, und setzt sich mehr für die Bewertung der klinischen Symptome ein, doch soll natürlich die Blutuntersuchung nicht fallen gelassen werden. Zu einem gleichen Ergebnis kommt auch Boettrich (Zentralbl. f. Gewerbehyg., 1921, S, 106).

Also auch dieses Zeichen, von dem Schönfeld (Zentralbl. f. Gewerbehyg., 9 Jahrg., Januarheft 1921) sagt, daß es ein unentbehrliches Hilfsmittel ist, eine Bleierkrankung frühzeitig zu erkennen, verliert nach den neueren Untersuchungen etwas die Bedeutung, die man ihm früher zugeschrieben hat. Glaubte man bislang aus dem Auftreten einer gewissen Zahl von punktierten Erythrozyten auf 1 Million — nach Schmidt (Arch. f. Hyg., Bd. 63, 1907,Seite 13) 100, nach Trautmann (M.M.W., 1909, Nr. 28, S. 1371-74) 300 auf eine Million — die sichere Diagnose Bleivergiftung stellen zu können, so ist das jetzt nicht mehr möglich. Erst dann, wenn man andere Einwirkungen als Blei ausschließen kann, gewinnt die Auszählung der basophil getüpfelten Erythrozyten wieder ihre Bedeutung.

Ein weiterer Einwand gegen die absolute Bedeutung dieses letzten objektiven Kardinalsymptoms ergibt sich daraus, daß es sich bei der Beurteilung von Krankheiten durch Blei vielfach um Krankheiten handelt, die auch auf andere Weise zustande gekommen sein können, und daß die Entscheidung, ob eine solche Krankheit durch Blei verursacht oder besonders beeinflußt ist, oft erst dann getroffen werden soll, wenn der betreffende Patient schon längere Zeit der Bleieinwirkung entzogen ist, damit auch oft die höheren Zahlen der getüpfelten Erythrozyten aus dem Blute verschwunden sind. Die Krankheitssymptome, besonders wenn ihnen Organveränderungen zugrunde liegen, verschwinden nicht so schnell wie die objektiv nachweisbaren Zeichen einer Bleiaufnahme nach den oben bezeichneten vier Kardinalssymptomen, besonders auch wie die getüpfelten Erythrozyten. Es muß also auch bei diesem vierten Kardinalsymptom davor gewarnt werden, aus seinem Vorhandensein allein die Diagnose Bleivergiftung zu stellen, bezw. aus seinem Fehlen die Diagnose abzulehnen.

Von einer anderen Seite wieder hat man versucht, aus dem Dilemma, in das das vielfältige Auftreten von getüpfelten Erythrozyten führt, herauszukommen, indem man versuchte, die Art der bei Bleivergiftung auftretenden basophil getüpfelten von denen bei anderen Krankheiten zu unterscheiden. Die oben angegebenen Zahlen beziehen sich auf basophil gekörnte Erythrozyten, wobei also die polychromatischen nicht berücksichtigt sind, obwohl sie nach Schmidt (Arch. f. Hyg., Bd. 63, 1907, S. 10) im Dunkelfeld auch feingekörnt erscheinen, was nur bei normaler Beleuchtung nicht wahrzunehmen ist. Zwischen basophiler Körnelung und Polychromasie bestehen nun aber alle Arten von Uebergängen. Für die Berechnung der für Bleivergiftung maßgebenden Zahlen sollten nur die grobgekörnten Erythrozyten in Frage kommen. So läßt Schwarz (Klin.

Wochenschr. I, Nr. 49) nur sehr grobgekörnte als typisch gelten; Schmidt rechnet alle Erythrozyten, die noch „klar im Bilde differenzierte Körnchen“ aufweisen, während Trautmann feinste Körnelung nicht mitrechnet. Koch (Arch. f. Hyg., Bd. 94, 1924, S. 313) sagt mit Recht: „Es herrscht bis zum Augenblicke keinerlei verbindliche Uebereinkunft darüber, welche Korngröße denn noch nach aller Auffassung als charakteristisch zu gelten hat“. Sodann muß man sich darüber klar werden, daß mit solchen zahlenmäßig. objektiv messbar nicht zu erfassenden Verschiedenheiten die Entscheidung der Frage, ob die für eine Bleivergiftung erforderliche Zahl von gekörnten Erythrozyten vorhanden ist, wieder in die subjektive Auffassung des Untersuchers gestellt wird; denn was der eine Beobachter als „noch grobgekörnt“ bezeichnet, bezeichnet der andere vielleicht schon als „feingekörnt“, und wo der eine vielleicht noch klar differenzierte Körnchen sieht, sieht der andere eine homogene Farbe. Jeder, der an die Entscheidung solcher Fragen herangeht, wird die Erfahrung machen, daß sie äußerst schwierig und in wirklich objektivem Sinne wohl oft überhaupt nicht zu treffen ist. Ein fragliches Blutkörperchen im Gesichtsfeld erscheint vielleicht bei bestimmter Einstellung als polychromatisch, bei anderer Einstellung als feinstgekörnt, ja bei ein und derselben Einstellung erscheint es je nach der Länge der Beobachtung verschieden und bei wiederholter Betrachtung verschieden, sodaß auch auf diese umständliche Weise oft keine Entscheidung möglich ist. Das Entsprechende gilt für die Entscheidung der Frage: noch grobgekörnt oder schon feingekörnt? Diese Feststellung ist das Ergebnis des Verfassers, nachdem er sich bei der Durchmusterung von mehr als 8000 Präparaten oft vor diese Entscheidung gestellt sah. Außerdem spielt für die Entscheidung dieser Frage die Stärke der angewandten Vergrößerung, die Beleuchtung, die Färbemethode und die Uebung im Sehen, sicherlich auch die Sehschärfe, worauf auch Koch (a. a. O.) hinweist, eine Rolle. Für verschiedene Beobachter alle diese Bedingungen gleich zu gestalten, scheint aber schlechterdings unmöglich zu sein. Des weiteren muß man sich darüber klar sein, daß einige wenige solcher zweifelhafter Blutkörperchen bei der Berechnungsart und der Stellung der Diagnose nach Grenzzahlen ganz erheblich ins Gewicht fallen können. Koch (a. a. O. S. 313) schlägt deshalb vor, nicht mehr in basophil getüpfelte und polychromatische Erythrozyten zu trennen, sondern den Begriff Granulo-Polychromaten zu gebrauchen, wobei „jeder Erythrozyt, der nennenswerte basophil färbbare Substanzen enthält, mitzuzählen ist“, und die Grenzzahl auf 500 pro 1 Million Roter heraufzusetzen. Damit ist aber zugegeben, daß es praktisch unmöglich ist, an der *Art* der auftretenden basophil sich färbenden roten Blutkörperchen die Art der Erkrankung abzulesen, und man verschiebt die Diagnose wieder auf die *Zahl* der basophil

sich färbenden roten Blutkörperchen. Dabei erhebt sich wieder das Bedenken, daß ja nach den Untersuchungen von H. Lehmann (a. a. O.) auch bei Zementarbeitern zu einem hohen Prozentsatz — bei Zugrundelegung von 200 auf 1 Million 80 Proz., von 500 auf 1 Million 50,9 Proz. aller untersuchten Arbeiter — Zahlen vorkommen, die für sich betrachtet als sicheres Zeichen für die Diagnose der Bleivergiftung anzusehen sein würden. Daran ändert auch der Umstand nichts, daß Saleck (Arch. f. Hyg., Bd. 99, S. 60—70) auf Grund seiner Untersuchungen behauptet: „Bei der heute allgemein üblichen Methode der Beurteilung der einzelnen Blutelemente kann das Blutbild der Zementstaubeinwirkung mit dem der Bleieinwirkung nicht verwechselt werden", wobei er unter allgemein üblicher Methode versteht, daß nur die grobgekörnten als für Bleieinwirkung typisch bei Aufstellung der Grenzzahl berücksichtigt werden dürfen; nach ihm kommen diese grobgekörnten Elemente bei Zementstaubeinwirkung nur in verschwindend geringer Zahl vor. Gegen diese Darlegungen ist jedoch in vollem Umfange das oben Angeführte einzuwenden. Außerdem ist es sicherlich als Tatsache hinzustellen, daß auch bei Bleiblut bei einziger Berücksichtigung der ganz grobgekörnten Erythrozyten manche sicher auf Bleieinwirkung zurückzuführende Veränderungen nicht mitgezählt werden können und somit eine tatsächlich wichtige Stütze für die Diagnose der Bleivergiftung noch weit mehr von ihrer Bedeutung verlieren würde. Es erscheint auch nach den oben ausgeführten Erörterungen durchaus nicht die allgemein übliche Methode zu sein, für Beurteilung des Blutbildes durch Bleieinwirkung nur die ganz grobgekörnten Erythrozyten zu zählen. Nach den eigenen ausgedehnten Beobachtungen ist zu sagen, daß bei Bleitieren im Blute selbst bei sehr hoher Zahl von basophil sich färbenden Erythrozyten durchaus nicht immer entsprechend hohe Zahlen von ganz grobgekörnten Elementen vorkommen. Sogar bei ein und demselben Tiere, das dauernd unter Bleieinwirkung, unter Zuführung gleicher Mengen Blei pro Tag steht, treten zu verschiedenen Zeiten im Blute mehr grobgekörnte, zu anderen Zeiten mehr fein- bis feinstgekörnte oder mehr polychromatische Erythrozyten auf. Eine Regelmäßigkeit hat sich in dieser Beziehung nicht nachweisen lassen. Sodann ist darauf hinzuweisen, daß sich in bezug auf das Auftreten der gekörnten Elemente nicht nur verschiedene Tiergattungen verschieden zu verhalten scheinen, sondern auch verschiedene Individuen einer Tiergattung Unterschiede zeigen so, daß ein Tier mehr mit grobgekörnten, das andere mehr mit fein- bis feinstgekörnten Elementen reagiert. Es ist denkbar, daß auch bei Menschen derartige Unterschiede vorkommen, die sich möglicherweise nach Rasseneigentümlichkeiten richten, und wobei klimatische Verhältnisse und die unterschiedliche Ernährungsweise eine Rolle spielen können. Nach diesen Ueberlegungen

erscheint es von vorneherein nicht statthaft, Ergebnisse, die an einem bestimmten Orte gewonnen sind, ohne weiteres auf Ergebnisse, die an einem anderen Orte gewonnen sind, zu übertragen bezw. miteinander zu vergleichen. Vielleicht läßt sich bei Berücksichtigung dieser Angaben die Kontroverse zwischen H. Lehmann und Salek aufklären. Vorerst aber muß gefordert werden, daß bei Beurteilung des Blutbildes von Bleigefährdeten alle basophil sich färbenden Erythrozyten berücksichtigt werden. Lassen sich dann bei Beurteilung eines Krankheitsfalles alle anderen Einwirkungen ausschließen — das wird bei der Zementstaubeinwirkung im Bleibetrieb nicht immer geschehen können —, so vermag immerhin das rote Blutbild Fingerzeige zu geben oder zur Stützung der Diagnose beizutragen.

Trotz aller Bedenken gegen die Auswertung des roten Blutbildes für die Diagnose der Bleivergiftung ist also dennoch in seiner Untersuchung ein wertvolles Hülfsmittel für die Sicherstellung der Diagnose gegeben, das unter Berücksichtigung aller in ihm gelegenen Schwierigkeiten doch wohl mit Schönfeld (a. a. O.) als unentbehrlich bezeichnet werden kann. Nur erscheint es dringend notwendig, daß ein Uebereinkommen getroffen wird, wie eine solche Blutuntersuchung zu geschehen hat.

Wie schon oben gesagt, spielen für die Sichtbarmachung der mit basischen Farbstoffen färbbaren roten Blutelemente auch die Färbemethoden eine große Rolle. Darüber hinaus ist offenbar auch die Art der Fixierung nicht gleichgültig. Mit der Frage, was die einzelnen angegebenen Färbungen zu leisten vermögen, beschäftigen sich einige Arbeiten der letzten Jahre *), und von mehreren Seiten ist die Forderung gestellt worden, bei Veröffentlichungen nur wirklich gleich behandelte Blutbilder zu Grunde zu legen und aus diesen Ergebnissen dann erst Folgerungen für die Bleidiagnose hinsichtlich Festsetzung von Grenzzahlen zu ziehen **).

Als Methoden zur Färbung der basophilen Substanz der Erythrozyten sind angegeben: Die Färbung nach Giemsa, Leishmann, May-Grünwald, Hamel (Löfflers alkalisches Methylenblau), Schmidt (Azur II, Giemsa), Manson (Borax-Methylenblau), Litten-Süssmann (Toluidinblau). Zur Mansonfärbung hat Schwarz (Klin. Wochenschr. I Nr. 49) eine „einfache Verbesse-

*) Schwarz und Hefke, Fehlerquellen bei der Frühdiagnose der Bleiwirkung, D. M. W. 1923, Nr. 7. K. B. Lehmann, Kritische Studien zur besten Darstellung der granulierten Erythrozyten, Arch f. Hyg. Bd. 94 S. 7 ff. H. Brückner u. R. Spatz, Ueber die Beurteilung des roten Blutbildes bei der Bleivergiftung unter Berücksichtigung verschiedener Darstellungsmethoden der polychromaten und basophil punktierten Erythrozyten, Arch. f. Hygiene Bd. 97, 1926, S. 277 ff.

**) W. Koch, Zur Frage der hämatologischen Diagnosestellung bei Bleiwirkung. Arch. f. Hyg., Bd. 94, 1924, S. 316 ff. Teleky, Die Notwendigkeit einheitlichen Vorgehens bei der Blutuntersuchung von Bleiarbeitern. D. M. W., 1925, Nr. 22.

rung“ ausgearbeitet, die vor allen Dingen die Aenderung der Färbekraft der Farblösung vermeiden und eine gleichmäßige Konzentration der Farbstoffmengen in der Lösung gewährleisten soll. Alle diese Methoden haben ihre Vorteile und Nachteile, die im einzelnen hier nicht erörtert werden sollen. Ausschlaggebend für die Beurteilung einer Methode darf nicht ihre technische Einfachheit oder Kompliziertheit sein, wenn auch selbstverständlich darauf Rücksicht zu nehmen ist, da vom Praktiker nicht die Beherrschung komplizierter und färbetechnisch schwieriger Methoden verlangt werden kann, sondern ausschlaggebend muß letzten Endes die Leistungsfähigkeit für die Darstellung der basophil sich färbenden Substanzen der roten Blutkörperchen sein. Eine Klärung dieser Frage würde aber dann nicht möglich sein, wenn nicht auch auf die sonstige Behandlung des Blutausstriches größter Wert gelegt wird.

Hier scheint nach den neueren Untersuchungen nicht so sehr die *Art* einer Fixierung eine Rolle zu spielen, sondern der Zeitpunkt der Fixierung. Brückner (Arch. f. Hyg. Bd. 99, 1928 S. 236 ff.) stellte fest, daß bei nativ mit Methylalkohol fixierten Präparaten die Zahl der basophil sich färbenden Erythrozyten 590 auf 1 Million, bei gleicher Fixierung nach 5 Minuten dauernder Lufttrocknung dagegen 1520 auf 1 Million betrug, und daß außerdem im nativ fixierten Präparaten nur polychromatische Erythrozyten vorhanden waren. Mit der Länge der Lufttrocknung trat die Differenzierung in basophil getüpfelte und in polychromatische Erythrozyten auf, gleichzeitig aber nahm die Zahl der beiden zu, doch so, daß nach 5 Minuten dauernder Lufttrocknung keine nennenswerten Veränderungen mehr auftraten. Wurde ein Ausstrich vor der Fixierung bei einer Temperatur von ca. 60° Celsius luftgetrocknet, so traten wie bei einem gleichzeitig angefertigten nativ fixierten Ausstrich nur polychromatische Erythrozyten auf, aber ihre Zahl war bei dem bei 60° getrockneten Präparat größer als bei dem nativ fixierten. Das bei Zimmertemperatur getrocknete Luftpräparat enthielt polychromatische und basophil getüpfelte Erythrozyten. Dieses Ergebnis ist ein Grund mehr für die Forderung, auch bei Beurteilung des Blutbildes von Bleigefährdeten nicht nur die getüpfelten Erythrozyten zu zählen. Brückner sagt, daß der basophilen Punktierung als Strukturelement keine Sonderstellung gegenüber der Polychromasie eingeräumt werden kann. K. B. Lehmann (Arch. f. Hyg. Bd. 94, 1924 S. 6) fand bei großen Reihenuntersuchungen, daß Präparate, die 14 Tage unfixiert aufgehoben und dann mit 96 proz. Alkohol fixiert wurden, nicht nur gleiche, sondern bessere Resultate gaben als gleich fixierte und 14 Tage später gefärbte. Weiterhin wurde festgestellt, daß 4—6 Wochen lang unfixiert aufbewahrte Präparate keine Fixation mehr benötigen. Diese Feststellung hat für Reihenuntersuchungen in Fabrikbetrieben und dergleichen ihre Bedeutung,

weil sie das umständliche und zeitraubende Fixieren an Ort und Stelle, das früher als unerläßlich angesehen wurde, unnötig macht. Bei den eigenen Untersuchungen wurde der Frage nachgegangen, ob bei Zimmertemperatur (ca. 18° C.) 5 Minuten bis 24 Stunden lang luftgetrocknete Präparate durch Fixieren mit Methylalkohol 3—5 Minuten, mit 96 proz. Alkohol 3—5 Minuten, mit absolutem Alkohol 15—20 Minuten bei nachfolgender Färbung nach verschiedenen Methoden Unterschiede in der Zahl und dem Verhältnis der getüpfelten zu den polychromatischen Erythrozyten zeigten. Als Ergebnis kann gebucht werden, daß bei den gut lufttrockenen Präparaten keine derartigen Unterschiede festzustellen waren. Es gingen jedenfalls die beobachteten Unterschiede nicht über das Maß derjenigen, die sonst auch von Präparat zu Präparat zu beobachten sind*), und sie ließen vor allen Dingen einen eindeutigen Ausschlag nach der einen oder der anderen Seite vermissen. Demnach spielt also bei den gut lufttrockenen Präparaten *die Art* der Fixierung keine Rolle. Als Einheitsmethode dürfte sich aus Gründen der Preiswürdigkeit eine Fixierung mit 100prozentigem Methylalkohol gut lufttrockener dünner Ausstriche empfehlen. Es ist dabei nur darauf zu achten, daß wirklich hochkonzentrierter Methylalkohol zur Verwendung gelangt, da geringe Konzentrationen hämolysierend wirken können.

Die oben angeführten Färbemethoden leisten nun durchaus nicht alle das gleiche. Vor allen Dingen muß mit aller Deutlichkeit gesagt werden, daß die (auch in Kliniken) noch häufig geübten Methoden nach May-Grünwald und Giemsa**) und die kombinierte Methode May-Grünwald-Giemsa, sowie die Färbung nach Leishmann für die Darstellung der basophilen Substanz der Erythrozyten gänzlich ungeeignet erscheinen. Brückner und Spatz (Archiv f. Hyg., Bd. 97, 1926 S. 287 ff.) fanden bei Meerschweinchen nach Giemsa 54 Proz. polychromatische, 40 Prozent punktierte, bei Hunden nach Giemsa 39,0 Proz. polychromatische + punktierte Erythrozyten, wenn die nach Manson-Schwarz gefundenen Zahlen gleich 100 gesetzt wurden. Es sollen nun hier gleich die Zahlen für die anderen Methoden gegeben werden. Sie stellen sich nach Brückner und Spatz, wieder Manson-Schwarz gleich 100 gesetzt, für Azur II: 63,7, Methylenblau: 71,4, Manson Borax: 86,8, für polychromatische + getüpfelte Erythrozyten. K. B. Lehmann (Arch. f. Hyg., Bd. 94, 1924 S. 8) fand im Durchschnitt auf ein Gesichtsfeld umgerechnet an getüpfelten Erythrozyten gefärbt mit Methylenblau: 9,9, Löfflers Blau (Hamel): 10,5, nach Manson (Schmidt): 10,6, Azur II (Schmidt): 10,7, Toluidinblau: 15,0. Demnach leistete also die Toluidinblaufärbung etwa 50 Proz. mehr als die anderen untersuchten Methoden. Aller-

*) Vergl. Brückner und Spatz, Arch. f. Hyg., Bd. 97, 1926, S. 288|89.

**) Vergl. Tabellen.

dings sind hier die polychromatischen nicht berücksichtigt. Als besonders empfehlenswert stellt Lehmann die Toluidinblaufärbung nach Litten-Süssmann auch deswegen hin, weil abgesehen davon, daß die Farblösung verhältnismäßig lange haltbar, die Technik äußerst einfach und eine Ueberfärbung ausgeschlossen ist, die nicht basophil sich färbenden Substanzen der Erythrozyten ganz blaß erscheinen, die basophil sich färbenden daher deutlicher hervortreten und man stärker gefärbte Granula bekommt als nach anderen Methoden. „Wahrscheinlich kann man bei der Toluidinblaufärbung die Granula noch in einer Anzahl von Roten erkennen, in denen sie nach anderen Färbemethoden, weil zu wenig gefärbt, nicht mehr sichtbar sind". Während Brückner und Spatz bei ihren Beobachtungen bei den verschiedenen Färbemethoden Abweichungen von der oben aufgestellten Reihenfolge feststellten und bei anderen Versuchen auch unter den einzelnen Präparaten einer Färbungsgruppe größere Differenzen in der Zahl der getüpfelten + polychromatischen Erythrozyten fanden, sagt Lehmann, daß (bei der Toluidinblaumethode) die Auszählungen eines und desselben Präparates von zwei geübten Beobachtern sehr gute Uebereinstimmung zeigten, wie auch die Auszählungen zweier Ausstriche von demselben Tiere. Dagegen fand Lehmann bei ein und demselben Tiere, daß die Zahlen bei Blutentnahme morgens und abends Unterschiede ergaben, die dahin gehen, daß die Morgenzahlen fast durchweg höher liegen als die Abendzahlen. Lehmann knüpft daran die Bemerkung, daß diese Zahlen eine ganz besondere Aufmerksamkeit verdienen, indem sie zeigen, daß Schwankungen um ein Vielfaches im Laufe des Tages vorkommen können, daß also allzu lange und allzu penible Auszählungen viel weniger wert sind als die Wiederholung der Auszählung an verschiedenen Terminen. Winkler (Med. Klin. 1929 Nr. 8 S. 302—304) sagt übereinstimmend damit: „Es ist erwiesen, daß Basophilie bei demselben Kranken an dem einen Tage nachweisbar, an dem anderen nicht mehr nachweisbar ist und umgekehrt". Für alle Färbemethoden läßt sich daraus die Forderung ableiten, daß eine einmalige Blutuntersuchung zur Klärung einer fraglichen Bleivergiftung nicht statthaft ist, sondern daß vielfache Untersuchungen, weil allein geeignet, ein brauchbares Ergebnis zu liefern, vorgenommen werden müssen.

Daß für die Darstellbarkeit der basophilen Substanz der Erythrozyten auch die Wasserstoffionenkonzentration der Farbstofflösungen einen Einfluß ausübt, ist von Brückner (Arch. f. Hyg., Bd. 99, 1928 S. 240 ff.) festgestellt worden: „Das Optimum der Darstellbarkeit der basophilen Substanz liegt in dem Bereich des Wasserstoffexponenten 6,6 bis 7,0. In diesem Bereich ist die Zahl der erkennbaren basophilen Zellen die größte, und die Schwierigkeiten der Identifizierung sind auf ein Mindestmaß beschränkt".

Schließlich sei für die Praxis des Auszählens der Blutausstriche noch bemerkt, daß es offenbar nicht ohne weiteres statthaft ist, bei jedem Blutausstrich, auch unter der Voraussetzung, daß Blutkörperchen an Blutkörperchen liegt und eine bestimmte Vergrößerung genommen wird, für ein Gesichtsfeld die Zahl von 200 Erythrozyten anzunehmen, wie es seit Schmidt (Arch. f. Hyg., Bd. 63, 1907 S. 4) bei der gewöhnlichen Vergrößerung (Leitz, 1|12 Ölimmersion, Okular 1) üblich geworden ist. Brückner und Spatz (Arch. f. Hyg., Bd. 97, 1926 S. 278 ff.) fanden bei Zugrundelegung ähnlicher Vergrößerungen eine viel größere Zahl von Erythrozyten im Gesichtsfelde. Sie gaben eine Methode zur Ermittelung der Durchschnittszahl der Erythrozyten pro Gesichtsfeld an, auf Grund der sie bei 550facher Vergrößerung pro Gesichtsfeld 500 bis 530 Erythrozyten errechnen. Saleck (Arch. f. Hyg., Bd. 99, 1928 S. 62—63) empfiehlt als einfachere Methode, die auch in der Tat weniger technische Fähigkeiten erfordert, die Mikrophotographie eines Gesichtsfeldes des betreffenden Blutausstriches unter Anwendung gleicher Vergrößerung, wie bei der späteren mikroskopischen Auszählung und die Zählung der Erythrozyten auf einer Kopie oder dem Negativ, wobei jedes gezählte Blutkörperchen mit einem Tintenpunkt bezeichnet werden kann, sodaß auf diese Weise also Doppelzählungen oder Übersehen eines Elementes ausgeschaltet werden können. Saleck kommt dabei auf die Zahl von 645 Erythrozyten pro Gesichtsfeld. Ueberschlagszählungen haben bei den eigenen Versuchen ergeben, daß bei der angegebenen Vergrößerung die Zahl nach Schmidt von 200 Erythrozyten pro Gesichtsfeld sicher zu niedrig gegriffen ist. Demnach ist es erforderlich, daß bei der Auszählung der basophil gefärbten Erythrozyten bei jedem Ausstrich jeweils die Durchschnittszahl der Erythrozyten pro Gesichtsfeld bestimmt werden muß, zumal es außerordentlich schwierig erscheint, regelmäßig gleichartige Ausstriche anzufertigen, wobei noch daran zu denken ist, daß es sich bei dem zur Untersuchung kommenden Blute in der Regel um pathologisch verändertes handelt, das sich in den verschiedenen Stadien der pathologischen Veränderung durchaus verschieden verhält. Die zwischen den einzelnen Gesichtsfeldern vorkommenden Unterschiede können nur dadurch ausgeglichen werden, daß eine möglichst große Zahl von Gesichtsfeldern ausgezählt wird. Im allgemeinen werden 200 Gesichtsfelder genügen. Doch dürfte es sich, besonders für Gutachten, empfehlen, von mehreren Präparaten unter Berücksichtigung der angegebenen Richtlinien je 200 Gesichtsfelder auszuzählen und daraus eine Durchschnittszahl zu berechnen. Dabei ist noch darauf zu achten, daß bei der Auszählung auch möglichst alle Teile des Blutausstriches berücksichtigt werden, denn schon Brückner und Spatz (a. a. O., S. 281) fanden, daß im Ausstrich die Verteilung der polychromatischen und basophil ge-

tüpfelten roten Blutkörperchen außerordentlich unregelmäßig ist, sodaß einwandfreie Zählresultate nur zu erlangen sind, wenn alle Teile möglichst gleichmäßig beachtet werden.

Um die in den Färbemethoden und Auszählungsmethoden liegenden Unterschiede zur weiteren Klärung zu bringen, wurden die im folgenden zu beschreibenden Versuche in Angriff genommen. Zum Versuch wurden 4 Kaninchen und 7 Meerschweinchen verwandt. Nachdem bei allen Tieren im Abstande von 2 zu 2 Tagen 4mal Blutausstriche angefertigt waren, um so evtl. normalerweise vorkommende basophil sich färbende Erythrozyten zu erfassen, wurden die Kaninchen täglich mit 5 mg Blei, die Meerschweinchen mit 1 mg Blei als Bleinitrat in 1 ccm Ringerlösung gespritzt; die Kaninchen unter die Rückenhaut, die Meerschweinchen intraperitoneal. Die Tiere wurden während der ganzen Dauer des Versuches im gleichmäßig temperierten Raume gehalten und stets gleichmäßig ernährt. Im Abstande von 2 zu 2 Tagen wurden dann zu einer bestimmten Tageszeit Blutausstriche in der Art angefertigt, daß nach Entfernung der Haare und peinlicher Säuberung Blut aus dem Ohre entnommen wurde. Sodann wurden die Tiere einer regelmäßigen Gewichtskontrolle unterzogen, um evtl. Beziehungen zwischen dem Blutbild und dem Gewicht registrieren zu können. Von Zeit zu Zeit wurden Zählungen der Erythrozyten berechnet auf 1 cmm vorgenommen.

Die angefertigten Blutausstriche wurden dann, nachdem wie oben angegeben die Fixierungsart für die bei ca. 18° C. Zimmertemperatur lufttrockenen Präparate für das Ergebnis als ohne Einfluß erkannt war, 5 Minuten mit Methylalkohol fixiert und nach folgenden Methoden gefärbt: Giemsa, May-Grünwald, Azur II, Manson-Schwarz und Toluidinblau. Unter genauer Berücksichtigung der oben angegebenen Richtlinien (unter Ausschluß der Prüfung der Wasserstoffionenkonzentration der Farblösungen) wurden dann von den Präparaten jeweils 200 Gesichtsfelder ausgezählt und die gefundenen pathologischen Elemente gesondert auf eine Million Erythrozyten berechnet. Die Auszählung geschah bei einer Vergrößerung von 1100 unter Anwendung eines Wechselkondensors. Die Beleuchtung erfolgte durch die Punktallampe von Zeiss. Bei dieser Vergrößerung fand sich als Zahl der Erythrozyten im Gesichtsfeld durchschnittlich 200, doch kamen, vor allen Dingen bei Tieren, die hohe Zahlen pathologischer Erythrozyten aufwiesen, auch niedrigere Zahlen vor. An jedem Präparat wurden mindestens 4 Gesichtsfelder ausgezählt, da sich gezeigt hatte, daß ein Abschätzen der in ihnen befindlichen Zahlen der Erythrozyten recht ungenau und unsicher war. Das Auszählen wurde erleichtert dadurch, daß in das Okular ein quadratisches Fenster eingelegt wurde, parallel zu dessen linker Seite gezählt wurde. Die wenigen, auf das Gesamtgesichtsfeld bezogen, dadurch verdeckten Erythrozyten wurden,

nachdem das Fensterokular gegen ein normales ausgetauscht war, nachgezählt, was niemals größere Schwierigkeiten machte. Es kamen bei fast allen Präparaten, besonders denjenigen mit vielen pathologischen Blutkörperchen, in den einzelnen Gesichtsfeldern Schankungen in der Zahl der Erythrozyten vor, die sich zwischen 10 und 15 Prozent nach oben und unten bewegten. Die darin gelegene Fehlermöglichkeit ist aber durch das Auszählen einer großen Zahl von Gesichtsfeldern wohl ausgeglichen, sodaß für die Berechnung ohne Bedenken die errechnete Durchschittszahl zu Grunde gelegt werden konnte.

Da für den hier beabsichtigten Nachweis das Verfahren, stets 200 Gesichtsfelder auszuzählen, zu umständlich und zeitraubend erschien*), wurde, nachdem aus den bereits in der oben ausgeführten Weise durchgeführten Berechnungen unter Zugrundelegung von je 50 Einzelauszählungen die für die einzelnen Färbungsmethoden sich ergebenden Zahlen die Durchschnittszahlen berechnet waren, dazu übergegangen, nur die Durchschnittszahlen der basophil sich färbenden Erythrozyten für das Gesichtsfeld zu berechnen, was in der Weise geschah, daß von jedem Präparat in 60 Gesichtsfeldern die Zahl der basophil sich färbenden Erythrozyten bestimmt wurde, wobei selbstverständlich auf die Zahl der überhaupt im Gesichtsfeld liegenden Erythrozyten geachtet wurde so, daß bei den Präparaten einer Serie, d. h. also bei den Präparaten von einem Tiere am gleichen Tage nach den verschiedenen Methoden gefärbt, die Zahl übereinstimmen mußte. Auf ein weiteres Uebereinstimmen konnte verzichtet werden, da es ja für die Endberechnung nicht auf die absoluten Zahlen, sondern auf das Verhältnis bei den einzelnen Färbemethoden ankam. Die aus diesen Zahlen berechneten Prozentzahlen zeigten gute Uebereinstimmung mit denjenigen, die bei Berechnung auf 1 Million gefunden wurden.

Außer im Hellfeld wurde ein jedes Präparat auch im Dunkelfeld ausgezählt, wobei sich herausstellte, daß bei allen Färbemethoden das Dunkelfeld durchweg bessere Resultate liefert als Hellfeld**). Die Unterscheidung in polychromatische und in basophil getüpfelte Erythrozyten ist bei Betrachtung im Dunkelfeld außer der besseren Erkennbarkeit dieser Erythrozyten überhaupt auch erleichtert.

Selbst bei richtig und gut gefärbten Präparaten ist im Hellfeld oft die Entscheidung schwer, ob es sich bei einem Erythrozyten noch um einen normalen oder schon um einen polychromatischen handelt. Diese Entscheidung ist bei weniger gut gefärbten Präparaten im Hellfeld oft überhaupt nicht

---

*) Das Auszählen eines Blutausstriches unter Beachtung der oben angegebenen Richtlinien dauert für Hell- und Dunkelfeldbetrachtung mindestens 1,5 Stunden, Geübtheit des Untersuchers vorausgesetzt.

**) Vergl. Tabellen.

zu treffen. Bei einer ganzen Anzahl der empfohlenen Färbemethoden ist es aber außerordentlich schwierig, immer gerade den rechten Moment der richtigen Färbung abzupassen. Das trifft besonders auf Azur II und Manson-Borax, sowie Manson-Schwarz zu; aber auch bei Giemsa ist es außerordentlich schwer, immer gleichmäßig gut gefärbte Präparate zu erhalten. Für den praktischen Betrieb ist jedoch damit zu rechnen, daß nicht beliebig viele Blutausstriche zur Verfügung stehen, und daß weiter aus Zeitgründen nicht jede Färbung so lange „probiert" werden kann, bis ein in jeder Beziehung gut gelungenes Präparat erlangt ist. Alle diese Schwierigkeiten lassen sich bei Betrachtung im Dunkelfeld leicht überwinden. Selbst bei ungleichmäßig gefärbten und bei überfärbten Präparaten läßt sich im Dunkelfeld auf einen Blick ein im Hellfeld zweifelhaftes Blutkörperchen identifizieren. Auch die polychromatischen Erythrozyten erscheinen im Dunkelfeld granuliert*), während die schlecht gefärbten normalen auch im Dunkelfeld gleichmäßig, homogen aussehen. Noch ein weiteres ist interessant, nämlich daß bei basophil getüpfelten Erythrozyten im Dunkelfeld eine erheblich größere Zahl von Tüpfeln sichtbar ist als im Hellfeld. Es ist sogar häufiger aufgefallen, daß ein im Dunkelfeld mit vielen, sogar ziemlich groben Körnern erscheinendes Blutkörperchen im Hellfeld nur einen einzigen Tüpfel sichtbar werden ließ. Wie leicht aber ein sonst normal aussehendes rotes Blutkörperchen, das nur einen basophilen Tüpfel hat, übersehen bezw. als normal angesehen wird, wird einem jeden einleuchtend sein. Aus dieser Beobachtung kann nun aber abgeleitet werden, daß dann auch die Möglichkeit besteht, daß bei einzelnen Erythrozyten im Hellfeld überhaupt keine Körnelung zu sehen ist, die dagegen im Dunkelfeld deutlich sichtbar wird. Das kann durch den Versuch nicht in ganz solch krasser Weise bestätigt werden. Es hat sich bei einer großen Zahl darauf gerichteter Beobachtungen ergeben, daß jeder Erythrozyt, der im Dunkelfeld Körnelung aufweist, auch im Hellfeld die Körnelung sichtbar werden läßt; nur bedarf es im Hellfeld zu dieser Sichtbarmachung der Einstellung eines solchen Erythrozyten in die Mitte des Gesichtsfeldes und einer ganz genauen Einstellung unter fortwährendem minimalen Spielenlassen der Mikrometerschraube. Eine möglichst starke Vergrößerung ist in jedem Falle unerläßliche Voraussetzung. Praktisch kommt es also doch letzten Endes darauf hinaus, daß auch einem geübten Beobachter bei gewöhnlicher Betrachtung im Hellfeld zweifellos getüpfelte Erythrozyten entgehen können, sei es deswegen, weil sie nicht im Zentrum des Gesichtsfeldes liegen, oder sei es, daß sie überhaupt nur unter den ganz bestimmten besonderen Bedingungen sichtbar gemacht werden können. Danach müßte man für jede Auszählung der basophil getüpfelten Erythrozyten im

*) Vergl. Schmidt, Arch. f. Hyg., Bd. 93, 1907, S. 10 und 11.

Hellfeld verlangen, daß jedes Blutkörperchen im Zentrum des Gesichtsfeldes genau angesehen wird. Die Unmöglichkeit der Verwirklichung dieser Forderung liegt auf der Hand. Es ist aber nach den Ergebnissen dringend zu fordern, daß bei Auszählung im Hellfeld möglichst starke Vergrößerungen angewandt werden müssen, sicherlich stärkere als 550fache, mindestens wohl 1000fache, da sonst damit zu rechnen ist, daß *stets* getüpfelte Erythrozyten übersehen werden. Eine solche Vergrößerung mit der durch sie gegebenen Verkleinerung des Gesichtsfeldes würde aber bei menschlichem Bleiblut, bei dem es ja niemals zu den hohen bei Tieren zu beobachtenden Zahlen pathologischer Erythrozyten kommt, die Auszählung von mehr als 200 Gesichtsfeldern nötig machen, was wiederum sehr viel Zeit mehr in Anspruch nehmen würde. In jeder Beziehung und bei jeder Färbung erleichtert die Betrachtung im Dunkelfeld die Auszählung und gibt die sichersten Resultate.

Das trifft auch zu, wie schon bemerkt, auf die Unterscheidung in polychromatische und getüpfelte Erythrozyten. Im Hellfeld stellen sich beide zwar unterschiedlich dar, doch kommen, wie erwähnt, zwischen ihnen alle Uebergänge vor. Es gibt basophil getüpfelte Erythrozyten, die nach Form und Größe, sowie Färbung der Grundsubstanz völlig den normalen gleichen und lediglich nur verschiedene Zahlen von anders gefärbten Körnern bezw. Punkten aufweisen. Die polychromatischen erscheinen, wenigstens bei Kaninchen und Meerschweinchen, meistens größer als normale und auch in der Form oft etwas verzerrt, länglich ausgezogen, gebläht, ohne daß man sie als Megalozyten ansehen kann (Anisozytose!). Daneben aber kommen auch beachtliche Zahlen von solchen vor, die sich nach Form und Größe von normalen nicht unterscheiden lassen, sondern nur nach der Färbung. Nun ergibt sich ein nicht geringer Prozentsatz von solchen Blutkörperchen, bei denen die Grundsubstanz völlig polychrom gefärbt ist und in sie eingelagert eine Anzahl mehr oder weniger gut differenzierbarer Körnchen. Diese Zellen zeigen nach Form und Größe dann die Unterschiede, die oben für die polychromatischen dargelegt sind. Bei dieser Art ist die Unterscheidung getüpfelt oder polychromatisch außerordentlich schwierig. Das Dunkelfeld zeigt bedeutend größere Unterschiede. Die reinen polychromatischen Erythrozyten sind zwar auch granuliert, aber die Granula sind äußerst fein und meistens gleichmäßig in der Zelle verteilt, oft etwas länglich ausgezogene, kommaförmige Gebilde zusammensetzend. Die Tüpfel in den rein basophil getüpfelten Erythrozyten bilden im Dunkelfeld stark leuchtende, wohl voneinander abgrenzbare kreisrunde, kompaktere Elemente, die bei einiger Größe eine hellere, leuchtende Randpartie in Form eines Kreisringes erkennen lassen. Außerdem sind die Tüpfel in der Regel nicht gleichmäßig über die Zelle

verteilt, sondern oft am Rande angehäuft. Bei den phänomenologisch als Zwischenformen imponierenden Zellen finden sich sowohl diese kompakten, wohl abgegrenzten Gebilde, als auch die feineren, leichten, nicht so leuchtenden, zu länglichen Formen zusammenliegenden Gebilde. Im Dunkelfeld wäre also auf diese Weise eine Differenzierung in polychromatische und getüpfelte Zellen verhältnismäßig leicht möglich, doch auf eine Unterscheidung zwischen Grob- und Feinkörnigkeit muß man auch dann verzichten, da es häufig zu beobachten ist, daß in einem Blutkörperchen vielleicht *ein* durch einen Kreisring abgesetztes und dadurch als zweifellos grobkörnig imponierendes Gebilde neben einer großen Zahl gegeneinander abgesetzter durch und durch gleichgefärbter kleiner Gebilde und den kommaförmig aneinander gelegenen feinsten Granula vorkommt. Da nun bei einer solchen Zelle kein Uebereinkommen darüber getroffen ist, wie sie zuzuordnen wäre, da weiter die vielleicht lediglich in äußeren Behandlungsmethoden liegenden Verhältnisse, die zur Polychromasie oder zur Tüpfelung und zur gröberen und feineren Tüpfelung führen, unbekannt sind,*) erscheint eine derartige Differenzierung sowohl aus praktischen, wie aus theoretischen Gründen, zumindest vorläufig, untunlich. Zu dieser Ueberzeugung wird in Richtung auf die Praxis jeder kommen, der eine Reihe von Blutausstrichen im Hellfeld und im Dunkelfeld betrachtet hat, wenn er immer wieder die Erfahrung machen muß, daß ein Blutkörperchen im Hellfeld als polychromatisch angesprochen werden muß, das sich im Dunkelfeld als zweifellos getüpfelt erweist. Nun ist vom Hygienischen Staatsinstitut in Hamburg**) die Dunkelfeldbetrachtung empfohlen worden, die sicherlich an manchen Orten durchgeführt wird. Wie sollen sich da nun vergleichbare Resultate hinsichtlich der Zahl der getüpfelten Erythrozyten auf eine Million gewinnen lassen, und wie große Unterschiede können sich da bei dem Unternehmen, eine fragliche Bleidiagnose durch die Bestimmung von Grenzzahlen sicherzustellen, ergeben, wenn bei einem Fall von verschiedenen Untersuchern die Blutuntersuchung nicht nur nach verschiedenen Färbungen, sondern auch unter verschiedener Betrachtungsweise vorgenommen wird? Es ist deshalb unbedingt dringendstes Erfordernis, daß über die Behandlung und die Methode der Auszählung der basophil sich färbenden roten Blutzellen ein allgemein gültiges Uebereinkommen getroffen wird.

Anhangsweise sei zu den Tierversuchen noch folgendes ausgeführt: Die verschiedenen Tiere zeigten in ihrem Verhalten während der Dauer des Versuches keine nennenswerten

*) Vergl. Brückner, Arch. f. Hyg., Bd. 99, 1928, S. 338.

**) In den ärztlichen Merkblättern über berufliche Vergiftungen und Schädigungen durch chemische Stoffe, J. Springer, Berlin.

Abweichungen von einander. Es konnte nur festgestellt werden, daß ihre Widerstandskraft gegen die Gifteinwirkung etwas verschieden war. Zu gleicher Zeit in Versuch genommene Tiere starben in einem Zeitraum, der zwischen den frühest gestorbenen und spätest gestorbenen nicht mehr als 4 Tage betrug. Bei allen Tieren ließ sich verfolgen, daß in den letzten Tagen vor dem Tode die Zahl der basophil sich färbenden Zellen ganz erheblich abnahm bis auf weniger als ein Zehntel der höchstgefundenen Zahlen; ganz sind sie allerdings niemals verschwunden. Wenn man das Auftreten dieser Zellen als Regenerationserscheinungen betrachtet, läßt sich diese Erscheinung wohl so deuten, daß die Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks allmählich zum Erliegen kam, keine neuen Zellen mehr ausgeschützt werden konnten und daher kurze Zeit später der Tod an hochgradiger Anämie mit den Folgeerscheinungen eintrat. Die Sektionen der Meerschweinchen ergaben außer hochgradiger Anämie aller Organe Vergrößerung von Milz, Leber und Nebennieren. Bei den Kaninchen fehlte die Vergrößerung der Milz und der Nebennieren. Eine mikroskopische Untersuchung der Organe wurde nicht vorgenommen. Die Kaninchen zeigten vor dem Versuch ca. 11 Millionen Erythrozyten pro ccm Blut. 6 - 8 Tage nach Beginn des Versuches trat eine Reduzierung auf durchschnittlich 8 Millionen pro ccm ein, die in der Folgezeit wieder auf 10 Millionen ausgeglichen wurde. Zu dieser Zeit traten die höchsten absoluten Zahlen von basophil sich färbenden Erythrozyten auf. Dann nahm die Zahl der Erythrozyten wieder ab, schwankte einige Zeit um 8 Millionen, nahm in der 5. und 6. Woche immer mehr ab, bis sie in der 7. und 8. Woche nur noch ca. 1 Million betrug. Mit diesem rapiden Abfall verschwanden auch die basophil sich färbenden Erythrozyten immer mehr. Bei den Meerschweinchen zeigten sich ganz ähnliche Verhältnisse, doch wurden hier nicht so häufige Zählungen der roten Blutkörperchen vorgenommen, damit nicht durch die damit verbundene weitere Blutentziehung das Blutbild beeinflußt wurde. Die Kaninchen überlebten die gleichzeitig in Versuch genommenen Meerschweinchen um nicht mehr als höchstens 6 Tage.

Die Gewichtskurve zeigte folgendes Bild: ca. 4 Tage nach Beginn des Spritzens kam es zu einem mäßigen Abfall des Gewichtes. Die Tiere zeigten dann aber eine ausgesprochene Freßlust, die sie oftmals das Anfangsgewicht überschreiten ließ. Zwischen der Höhe der Zahl der basophil sich färbenden Erythrozyten und dem Gewicht ließen sich nur Beziehungen aufweisen in der Richtung, daß dann, wenn diese Erythrozyten wieder abnahmen und die Anämie fortschritt, ein ziemlich steiler Abfall eintrat, der bei einigen Tieren mehr als 50 Prozent, bei allen aber mehr als 40 Prozent des Anfanggewichtes betrug. In Wirklichkeit wird die Zahl aber wohl noch etwas höher liegen, da alle Tiere, wie die Sektion ergab, prallgefüllten

Magen und Darm zeigten.

Die meisten Tiere starben nachts; nur bei 2 Meerschweinchen konnte der Exitus beobachtet werden. Diese beiden Tiere starben in tonisch-klonischen Krämpfen, denen ein aufgeregtes Hin- und Herlaufen und am Käfig-Hochspringen vorhergegangen war. Die Krämpfe setzten in einzelnen Attacken ein, die immer häufiger wurden, bis sie in einen Dauerzustand übergingen und es zum Tode kam. Sie dauerten, solange die Beobachtung möglich war, 3—4 Stunden. Alle Tiere aber zeigten gegen das Ende hin eine ausgesprochene Nervosität. Waren sie anfangs gegen Geräusche und Lichtreflexe unempfindlich, so wurden sie in der letzten Woche, besonders 2—3 Tage vor dem Tode, außerordentlich empfindlich. Zu Anfang waren sie auch bei den Blutentnahmen zu den Ausstrichen stets ruhig, während sie zu Ende aufgeregt wurden, zitterten und durch viele oft sehr rasche Bewegungen die Blutentnahme sehr erschwerten.

Bei einem Kaninchen wurde folgende nicht uninteressante Beobachtung gemacht. Es handelt sich um ein Tier mit einem Anfangsgewicht von 2995 Gramm, das am 9. XI. 1928 in Versuch genommen wurde und bis zum 22. XII. 1928 sein Gewicht auf 2600 Gramm reduzierte, sich außerordentlich resistent gegen die Bleiwirkung zeigte, was dadurch bestätigt werden kann, daß bei ihm erst in der 4. Woche polychromatische und nur sehr wenige getüpfelte Erythrozyten auftraten (höchste Zahl überhaupt 6480 polychromatische und 1400 getüpfelte auf 1 Million). Aus äußeren Gründen mußte mit der Bleizufuhr dann bis zum 7. I. 1929 ausgesetzt und wegen Erkrankung des Verfassers wiederum vom 10. I. bis zum 17. I. 1929. Das Tier zeigte am 17. I. ein Gewicht von 2800 Gramm und im Blute keine basophil sich färbenden Erythrozyten mehr. Als nun wieder mit der Bleizufuhr begonnen wurde, sank das Gewicht in 4 Tagen auf 2360 Gramm unter Auftreten von polychromatischen und gegenüber der Zeit vorher relativ sehr zahlreichen punktierten Erythrozyten, die nach 10 Tagen die Zahl von 12280 polychromatischen und 5604 getüpfelten auf 1 Million erreichten. Bis zum 14. II. fiel das Gewicht bis 1730 Gramm, und es erfolgte der Exitus. Da sich hier ein Verhalten zeigt, das eine Deutung in der Richtung zuließ, daß vielleicht durch die erste Bleiperiode eine besondere Empfindlichkeit für Blei geschaffen war, wurde in der Folgezeit an zwei Kaninchen und zwei Meerschweinchen in ähnlicher Weise der Versuch wiederholt. Hier wurde, als die Tiere eine leichte Abnahme der basophil sich färbenden Erythrozyten zeigten und das Gewicht regelmäßig abzufallen begann, mit der Bleizufuhr ausgesetzt und 3 Wochen später wieder in der alten Weise damit begonnen. Das Gewicht hatte die Anfangszahl wieder erreicht, und die basophil sich färbenden Erythrozyten waren bei dem Kaninchen verschwunden, bei dem Meer-

schweinchen wieder zur Norm zurückgekehrt. Nach der erneuten Bleizufuhr zeigte sich bei allen Tieren ein sehr schnelles Abnehmen des Gewichts und sehr schnelles Auftreten und rapides Zunehmen der basophil sich färbenden Erythrozyten, sowie eine bereits zwei Tage nach Neuaufnahme des Versuches einsetzende Anämie, die schnell zunahm und die Tiere in einem Zeitraume von 10, 11 (Meerschweinchen) und 14, 15 (Kaninchen) Tagen zum Exitus kommen ließ. Wenn auch diese Versuche noch der Nachprüfung an einem größeren Material und unter größerer Variation der Versuchsbedingungen bedürfen, so scheint doch die Annahme gerechtfertigt, daß eine einmal gesetzte Bleiintoxikation tatsächlich die Disposition schafft, bei späterer Bleiaufnahme leichter an Vergiftungserscheinungen zu erkranken. Zwar lassen sich Tierversuche nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, doch wollte man es wagen, so müßte man fordern, daß Personen, die einmal durch Bleieinwirkung erkrankt sind und dadurch schon gegenüber anderen der gleichen Bleieinwirkung ausgesetzten eine größere Empfindlichkeit bewiesen haben können, nicht wieder einer Bleieinwirkung ausgesetzt werden dürfen, mit anderen Worten, aus Betrieben mit Bleigefährdung unter allen Umständen entfernt werden müssen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Bleivergiftung hat unter den Gewerbekrankheiten die größte Bedeutung.

Den bisher über die Bedeutung der Bleieinwirkung für die Mitwirkung bezw. Verschlimmerung von Krankheiten aufgestellten statistischen Erhebungen gegenüber ist größte Vorsicht geboten, da sie eine Reihe anderer in Frage kommender Faktoren unberücksichtigt lassen.

Die zur Diagnose der Bleivergiftung aufgestellten vier Kardinalsymptome sind nicht schlechthin als objektive Anzeichen einer Erkrankung an Blei anzusehen. Sie können nur unter Berücksichtigung anderer klinischer Symptome zur Stütze der Bleidiagnose herangezogen werden.

Besonders wichtig unter den Kardinalsymptomen erscheint die Blutuntersuchung auf basophil sich färbende Erythrozyten; doch ist es hier unbedingt notwendig, daß allenthalben diese Untersuchung unter gleichen Bedingungen der Behandlung der Blutausstriche erfolgt.

Für ein in dieser Beziehung zu treffendes Uebereinkommen können auf Grund der besprochenen Ergebnisse aus Literatur und eigenen Untersuchungen folgende Forderungen gestellt werden:

1.) In zweifelhaften Fällen, wo die Diagnose unter Ausschluß anderer Erkrankungen bew. Erkrankungsursachen aus dem

Ergebnis der Blutuntersuchung unter Berücksichtigung der Krankheitssymptome gestellt werden soll, hat mehrfache Untersuchung des Blutes an verschiedenen Tagen und zu verschiedenen Zeiten zu erfolgen.

2.) Es sind möglichst 10 einzelne dünne Ausstriche anzufertigen, die ca. 10 Minuten bei Zimmertemperatur lufttrocken und mit Methylalkohol fixiert werden sollen. Die Anfertigung mehrerer Ausstriche ist erforderlich, damit notwendig werdende Nachfärbungen bezw. in besonders zweifelhaften Fällen nötige Kontrollen ermöglicht sind.

3.) Als Färbung erscheint die Toluidinblaufärbung nach Litten-Süssmann die praktisch wertvollste.

4.) Die gefärbten Präparate sollen im Dunkelfeld betrachtet werden, wobei 800fache Vergrößerung genügt.
(Da evtl. Leukozyten, Lymphozyten und besonders Monozyten zu Fehldeutungen Anlaß geben können, obwohl sie bei einiger Uebung wohl auszusondern sind, ist es zweckmäßig mit einem Wechselkondensor zu arbeiten, der in bequemer Weise die Betrachtung ein und desselben Gesichtsfeldes im Hellfeld und im Dunkelfeld ermöglicht).

5.) Es sollen nur von gut gelungenen Präparaten je mindestens 200 Gesichtsfelder ausgezählt werden, und es sind möglichst immer 2 Präparate auszuzählen.

6.) Bei der Auszählung sind alle mit durch basische Farbstoffe färbbaren Substanzen behafteten Erythrozyten zu berücksichtigen.

7.) Für die Berechnung dieser pathologischen Erythrozyten auf 1 Million ist die Durchschnittszahl der gesamten Erytrozyten im Gesichtsfelde für jedes Präparat aus den Zahlen von etwa 4 Gesichtsfeldern zu bestimmen.

8.) Als Grenzzahl für einen Bleiverdächtigen bezw. Bleikranken dürfte sich, aber nur unter Berücksichtigung der klinischen Symptome und der anderen erörterten Faktoren, vorerst die Annahme der Zahl von Koch — 100 Granulopolychromate auf 1 Million Rote als Grenzzahl für einen Bleiverdächtigen, 500 als Grenzzahl für einen Bleikranken — empfehlen.

Die Tierversuche zeigen Beziehungen zwischen Anämie und Basophilie dergestalt, daß die Anämie eine erhöhte Regeneration der roten Blutzellen in den Bildungsstätten zur Folge hat, und daß mit der Erschöpfung dieser Bildungsstätten die Zahl der Granulopolychromaten abnimmt und die Anämie sehr schnell zunimmt.

Zwischen Gewicht und Basophilie bestehen Beziehungen in der Richtung, daß erst bei Zunahme der Anämie und Ab-

nahme der Basophilie ein gleichmäßiger rascher Abfall des Gewichtes erfolgt.

Die schubweise mit Blei gespritzen Tiere zeigten ein Verhalten, das die Annahme einer durch einmalige Bleiintoxikation bedingten Steigerung der Empfindlichkeit für dieses Gift gestattet. Unter den bezeichneten Vorbehalten würde demnach für den Menschen zu fordern sein, daß eine einmal durch Bleieinwirkung erkrankte Person keiner weiteren Bleieinwirkung jemals wieder ausgesetzt werden darf.

Die Tabellen

Die den Tabellen zu Grunde liegenden Zahlen sind auf folgende Weise gewonnen worden: Während der Versuchszeit wurden von den Tieren in den angegebenen Zeitabständen jedesmal eine größere Zahl von Blutausstrichen angefertigt, von denen je zwei nach den bezeichneten Methoden gefärbt wurden. Von diesen zwei Präparaten wurden je 200 Gesichtsfelder, jedes sowohl im Hellfeld, als auch im Dunkelfeld, ausgezählt. Die Zahlen wurden auf eine Million Rote berechnet und die Durchschnittszahl aus zwei solchen Auszählungen notiert. Aus 50 solcher Durchschnittszahlen wurde wiederum die Durchschnittszahl bestimmt, die dann in die Tabelle eingetragen worden ist. Dadurch, daß für die einzelnen Färbungsserien immer nur solche Ausstriche verwendet worden sind, die zu gleicher Zeit gewonnen wurden, ist erreicht, daß die für die verschiedenen Färbemethoden angegebenen Zahlen ohne weiteres miteinander verglichen bzw. zueinander in Beziehung gesetzt werden können.

Da es hierbei darauf ankam, die Leistungsfähigkeit der verschiedenen Färbe- und Betrachtungsmethoden festzustellen, sind für die Tabellen sowohl die von Kaninchen-, wie die von Meerschweinchenblutausstrichen gefundenen Zahlen verwandt worden. Da nun außerdem dieser Endaufstellung eine große Zahl von Einzelpräparaten aus allen Stadien der Bleiintoxikation zu Grunde liegen, erscheint die Annahme gerechtfertigt, daß die Zahlen auch wirklich der Leistungsfähigkeit der verschiedenen angewandten Färbe- und Betrachtungsmethoden entsprechen. Es sind so sowohl Zufälligkeiten, die einem einzelnen Tierblut anhaften könnten als auch solche, die einmal bei der einen oder der anderen Präparatengruppe andere Verhältnisse zeigten, berücksichtigt und kompensiert.

Tabelle I

Die Leistung der verschiedenen Färbemethoden in absoluten u. Prozentzahlen bei Hell- u. Dunkelfeldbetrachtung

(Die Prozentzahlen sind jeweils auf Toluidinblau = 100 bezogen)

Färbung	Giemsa				May-Grünwald				Azur II				Manson-Schwarz				Toluidinblau			
Betrachtung	Hellfeld		Dunkelfd.		Hellfeld		Dunkelfd.		Hellfeld		Dunkelfd.		Hellfeld		Dunkelfd.		Hellfeld		Dunkelfd.	
Zahlen	absol.	v.H.	absol.	v.H.	absol.	v.H.	absol.	v.H.	absol.	v.H.	absol.	v.H.	absol.	v.H.	absol.	v.H.	absol.	v.H.	absol.	v.H.
Polychr. E	6999	42	9099	45	7166	43	9100	45	14332	80	17199	85	14999	90	18446	91	16666	100	20166	100
basophil get. E	5866	40	7508	47	6159	42	7637	47	9532	65	11915	74	12612	86	15135	94	14666	100	16083	100
Polychr.+bas. g. E.	12865	41	16607	46	13325	42	16737	46	23864	76	29114	80	27611	88	33249	93	31332	100	36249	100

Tabelle I stellt die Zahlen für die Hellfeld- und die Dunkelfeldbetrachtung bei den angegebenen Färbemethoden geordnet nach ihrer Leistungsfähigkeit nebeneinander. Zugleich gibt sie die Leistung in Prozent bezogen auf Toluidinblau = 100. Die polychromatischen und die basophil getüpfelten Erythrozyten sind gesondert und in ihrer Summe angegeben, wodurch auch die Differenzen für diese Arten der Basophilie deutlich werden. Die Azur II-Färbung zeigt in dieser Beziehung die größte Differenz, sowohl bei der Hellfeld- als auch bei der Dunkelfeldbetrachtung, während sich die geringste Differenz bei der May-Grünwald- und der Giemsa-Färbung ergibt. — Für die Darstellbarkeit der polychromatischen Erythrozyten leistet die Färbung nach Manson-Schwarz nur wenig mehr als die mit Azur II, während für die Darstellbarkeit der getüpfelten Erythrozyten die Färbung nach Manson-Schwarz der mit Azur II beträchtlich überlegen ist. Die Färbung mit Toluidinblau leistet in jeder Beziehung das beste.

Tabelle II

Differenz der Zahlen bei Hell- und Dunkelfeldbetrachtung

(Die Prozentzahlen zeigen an, wieviel Prozent im Hellfeld weniger sichtbar werden als im Dunkelfeld)

Färbung	Giemsa		May-Grünwald		Azur II		Manson-Schwarz		Toluidinblau	
Differenz	absol.	v.H.	absol.	v.H.	absol.	v.H.	absol.	v.H.	absol.	v.H.
Polychr. E	3900	30	1934	27	2867	20	3450	23	3500	21
basophil get. E	1642	28	1478	24	2383	25	2523	20	1417	9
Pol.+bas. get. E.	3742	29	3412	25	5250	22	5973	21	4917	15

Tabelle II veranschaulicht, wieviel basophil sich färbende Erythrozyten bei der Dunkelfeldbetrachtung mehr sichtbar werden als bei der Hellfeldbetrachtung. Die Prozentzahlen geben dabei an, um wieviel Prozent der Dunkelfeldbetrachtung die Hellfeldbetrachtung weniger leistet. — Die absolut und prozentual größten Differenzen zeigt die Färbung nach Giemsa für die polychromatischen Zellen, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß die Farbtonunterschiede oftmals so gering sind, daß im Hellfeld eine Zuordnung außerordentlich schwierig ist, während ja im Dunkelfeld die polychromatischen Zellen feingranuliert erscheinen. Das gleiche trifft auch für die May-Grünwald-Färbung zu. Bei der Färbung mit Azur II fällt auf, daß bei den getüpfelten Erythrozyten zwischen der Hellfeld- und der Dunkelfeldbetrachtung eine sehr große Differenz besteht, woraus geschlossen werden kann, daß die basophile Substanz der Tüpfelzellen auf diese Färbung nicht gleichmäßig anspricht: eine Reihe dieser Zellen, deren Tüpfel nur schwach gefärbt sind, werden im Hellfeld, selbst bei genauer Betrachtung, übersehen und erst im Dunkelfeld sichtbar. Demgegenüber ist aus der geringen Differenz bei der Toluidinblaufärbung zu schließen, daß hier fast alle basophil sich färbenden gekörnten Substanzen in den Erythrozyten so kräftig gefärbt werden und sich deutlich genug von der nur sehr schwach gefärbten Umgebung abheben, daß sie auch im Hellfeld sichtbar sind.

LITERATUR-VERZEICHNIS

Askanazy, Zeitschrift für klin. Medizin, 1895, Bd. 27.

Ärztliche Merkblätter über berufliche Vergiftungen und Schädigungen durch chemische Stoffe, J. Springer, Berlin.

Böttrich, Zentralblatt f. Gewerbehygiene, 9. Jahrg., Januarheft.

Breitburg u. Sperabskij usw., Gigiena truda 1926, Nr. 12, zit. n. Zentralblatt f. Gewerbehyg. XV.

Brückner u. Spatz, Ueber die Beurteilung des roten Blutbildes bei der Bleivergiftung unter Berücksichtigung verschiedener Darstellungsmethoden der polychromaten und basophil punktierten Erythrozyten, Arch. f. Hyg., Bd. 97, 1926.

Brückner, Ueber die Wirkung der Fixierung und über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration der Farblösungen auf die Darstellbarkeit der basophilen Substanz. Arch. f. Hyg., Bd. 99, 1928.

Engel, Zur Methode der mikroskopischen Blutuntersuchung bei Bleiarbeitern, Münchener Medizinische Wochenschrift, 1922, Nr. 17.

Engelsmann, Klinische Wochenschrift, II, Nr. 41.

Grawitz, Ueber die körnige Degeneration der roten Blutkörperchen, D. m. W. 1899, Nr. 36.

— — Die klinische Bedeutung und experimentelle Erzeugung körniger Degenerationen in den roten Blutkörperchen. Berl. klin. Wochenschrift. 1900, Nr. 9, 1901, Nr. 24 und 46, 1905, Nr. 19.

derselbe, Klinische Pathologie des Blutes nebst einer Methodik der Blutuntersuchungen und spezieller Pathologie und Therapie der Blutkrankheiten, Leipzig, 1906.

Hamel, Ueber die Beziehungen der körnigen Degeneration der roten Blutkörperchen zu den sonstigen morphologischen Veränderungen des Blutes mit besonderer Berücksichtigung der Bleiintoxikation, Dtsch. Arch. für klin. Medizin, Bd. 67, 1900.

Koch, Zur Frage der hämatologischen Diagnosestellung bei Bleiwirkung, Arch. f. Hyg., Bd. 94, 1924.

Konrich, Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamt, Bd. 59.

Legge u. Goadby, Bleivergiftung und Bleiaufnahme, Springer, Berlin, 1921.

Lehmann, K. B., Experimentelle Beiträge zum Studium der chronischen Bleivergiftung, Arch. f. Hyg., Bd. 94, 1924.

Lehmann, H., Neue tierexperimentelle Untersuchungen über den Wert der basophil-granulierten Erythrozyten für die Frühdiagnose der Bleivergiftung, Arch. f. Hyg., Bd. 96, 1926.

derselbe. Ueber das Vorkommen basophil-granulierter Erythrozyten im strömenden Blute thüringer Zementarbeiter, Arch. f. Hyg., Bd. 99, 1928.

Münz, Leo, Ueber die Bedeutung der Blutuntersuchungen und über Spätlähmungen bei Bleiintoxikationen, Inaug. Diss., Breslau, 1916.

Naegeli, Ueber die Entstehung der basophil gekörnten roten Blutkörperchen, Mü. m. W., 1904, Nr. 5.

derselbe, In pathologischer Anatomie, herausgegeben von Aschhoff, Fischer, Jena, 6 Aufl., Bd. 2.

derselbe, Blutkrankheit und Blutdiagnostik, Springer, Berlin, 1923.

Pappenheim, Atlas der menschlichen Blutzellen, Jena, 1905—1912.

derselbe, Grundriss der hämatologischen Diagnostik, Leipzig, 1918.

Saleck, Das rote Blutbild der Zementarbeiter, Arch. f. Hyg., Bd. 99, 1929.

Schilling, Fol. hämotol., Bd. 11, 1910.

derselbe, Das Blutbild und seine klinische Verwertung, Fischer, Jena, 5. u. 6. Auflage, 1926.

Schmidt, P. Zur Frage der Entstehung der basophilen Körner in den roten Blutkörperchen, D. m. W.. 1902, Bd. 44.
derselbe, Experimentelle Beiträge zur Pathologie des Blutes, Jena, 1902.
derselbe, Ein Beitrag zur Frage der Blutregeneration, M. m. W., 1903, Nr. 13.
derselbe, Ueber Bleivergiftung und ihre Erkennung, Arch. f. Hyg., Bd. 63, 1907.
Schönfeld, Zentralbl. f. Gewerbehyg., 1921, Heft 1 und 11.
Schwarz, Klinische Wochenschr., I, Nr. 49.
Schwarz u. Hefke. Fehlerquellen bei der Frühdiagnose der Bleiwirkung, D. m. W., 1923, Nr. 7.
Seiffert, G., Blutuntersuchungen bei Verdacht auf Bleierkrankungen, Mü. m W., 1921, Nr. 46.
derselbe. Zur Methodik der Blutuntersuchung bei Bleivergiftungen, Mü. m. W., 1922, Nr. 46.
Seitz, A., Münchner med. Wochenschr., 1928, S. 1544.
Teleky. Die Notwendigkeit einheitlichen Vorgehens bei der Blutuntersuchung von Bleiarbeitern, D. m. W., 1925, Nr. 22.
Trautmann. Zu der Diagnose der Bleivergiftung aus dem Blute, Mü m. W., 1909, Nr. 27.
Winkler, U., Jodkaliprovokation der Bleitüpfel, Med. Kl., 1929, Nr. 8.
Zusammenstellung der Bleiliteratur von ELSE BLÄNSDORF, J. Springer, Berlin, 1922.

LEBENSLAUF

Am 2. April 1901 wurde ich, Kurt Haack, zu Lengerich(Westf.) geboren, wo ich von Ostern 1908 bis Ostern 1911 die Elementarschule und bis Ostern 1916 die Amtsrektoratsschule besuchte, um anschließend auf das Staatliche Realreformgymnasium zu Osnabrück überzugehen, von welchem ich Ostern 1920 das Zeugnis der Reife erhielt.

Mit dem Sommersemester 1920 wurde ich in der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster immatrikuliert. Ende des Sommersemesters 1922 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, nach der ich mich zunächst vorzüglich meinen philosophisch-psychologischen und praktisch-psychologischen Studien widmete. Am 20. Mai 1926 bestand ich das mündliche Doktorexamen in der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität zu Münster.

Medizin studierte ich außer in Münster in Königsberg und in Rostock. Hier bestand ich mit dem 13. Dezember 1927 das medizinische Staatsexamen. Nach der Medizinalpraktikantenzeit an der Medizinischen Universitätsklinik und dem Hygienischen Institut der Universität Rostock erhielt ich 1928 die Approbation als Arzt.

Aus Untersuchungen über die Bleifrage, die ich auf Anregung von Herrn Professor v. Wasielewski am Hygienischen Institut in Rostock durchführte, ist u. a. die vorliegende Dissertation entstanden.